Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Nachsorgeuntersuchungen von 136 Patienten mit Basedowscher Krankheit

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von

MARTIN BUYER
aus Eßlingen am Neckar

1979

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Nachsorgeuntersuchungen von 136 Patienten mit Basedowscher Krankheit

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARTIN BUYER
aus Eßlingen am Neckar

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Professor Dr. F. Seif
(Professor Dr. M. Eggstein)

---

gedruckt bei H.- J. Köhler, Reprografischer Betrieb, 74 Tübingen , Neue Str. 11

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Die Pathogenese des M.Basedow	2
	2.1 Mitbeteiligung des lymphatischen Systems	2
	2.2 Zelluläre Immunreaktion	2
	2.3 Humorale Immunreaktionen	3
	2.4 Hypothesen zur Auslösung der immunologischen Phänomene	4
	2.5 Begleiterkrankungen beim M.Basedow	5
	2.6 Genetische Aspekte	5
3.	Definition der Begriffe	6
	3.1 M.Basedow und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	6
	3.2 Strumagrößen	7
	3.3 Zeichen endokriner Orbitopathie	7
	3.4 Dermatopathie-Zeichen	8
	3.5 Arterielle Hypertonie und Tachykardie	9
	3.6 Normbereiche für die Achillessehnen--Relaxationszeit	9
	3.7 Normbereiche für Serumcholesterinspiegel	10
4.	Patienten und Methoden	11
	4.1 Das Untersuchungsgut	11
	4.2 Angewandte Therapieformen	13
	4.3 T_3-und T_4-Bestimmung	14
	4.4 TSH-Bestimmung und TRH-Test	14
	4.5 Exophthalmus- und Visusbestimmung	15
	4.6 Die Achillessehnen-Relaxationszeit	15
	4.7 Antikörpernachweis	16

Seite

5. Ergebnisse 17

5.1 Manifestationsalter und Geschlechtsverteilung 17
5.2 Begleiterkrankungen 18
5.3 Familiäre Häufung 18
5.4 Der schilddrüsenhormonabhängige Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung 19
5.5 Der TRH-Test 22
5.6 Die Achillessehnen-Relaxationszeit 24
5.7 Serumcholesterinspiegel bei Basedow-Patienten 24
5.8 Klinische Symptome beim M.Basedow 26
5.8.1 Anamnestische Beschwerden bei Ausbruch des M.Basedow 26
5.8.2 Anamnestische Beschwerden bei der Nachsorgeuntersuchung 26
5.8.3 Blutdruck und Pulsfrequenz 32
5.9 Die Struma 33
5.9.1 Vorbestehende Struma 33
5.9.2 Strumagröße 34
5.9.3 Konsistenz der Strumen 39
5.9.4 Schwirren über der Schilddrüse 39
5.10 Zeichen endokriner Orbitopathie 41
5.10.1 Einteilung in Schweregrade 41
5.10.2 Exophthalmometerwerte 43
5.10.3 Häufigkeit der Augenzeichen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 45
5.10.4 Sehschärfe bei Basedow-Kranken zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 48
5.10.5 Zeitliche Korrelation von Hyperthyreose und endokriner Orbitopathie 50
5.11 Dermatopathie-Zeichen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 52
5.12 Antikörper bei Basedow-Kranken zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 53

Seite

5.13 Therapeutische Maßnahmen 56
5.13.1 Die thyreostatische Behandlung 56
5.13.2 Substitution mit Schilddrüsenhormonpräparaten 56
5.13.3 Die Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik 57
5.13.4 Die Behandlung der endokrinen Orbitopathie 57
5.14 Thyreostatische Behandlung und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand 59
5.15 Rezidivhäufigkeit 64

6. Diskussion 68

6.1 Rezidive im Verlauf des M.Basedow 68
6.2 Zur endokrinen Orbitopathie 74
6.3 Interpretation klinischer Befunde und sekundärer Schilddrüsenfunktionsparameter 75
6.4 Über die Wirkung von Protirelin bei Gesunden und Basedow-Kranken 78
6.5 Zur Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter 79

7. Zusammenfassung 81

8. Literaturverzeichnis 84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0050

1. EINLEITUNG

Der Morbus Basedow ist nach dem heutigen Wissensstand "eine chronisch proliferative Entzündung mit erblicher Disposition, die bevorzugt das weibliche Geschlecht befällt"(125). Die Erkrankung wird in der englischen Literatur meist als "Graves' disease" bezeichnet. Graves hat 1835 drei Fälle von Schilddrüsenüberfunktion mit Exophthalmus, hohem Puls und allgemeiner Schwäche beschrieben. Die klassische Darstellung mit allen wesentlichen Erscheinungen des klinischen Bildes erfolgte 1840 und 1848 durch von Basedow. 1923 führte Plummer die Jodbehandlung in die Operationsvorbereitung ein. 1942 folgte die Radiojodtherapie. Astwood entdeckte 1943 die thyreostatische Wirkung von Thioharnstoff und Thiourazil.
Die vorliegende Arbeit versucht retrospektiv über Verlauf und Spätzustand des M.Basedow nähere Aussagen zu machen und die Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden aufzuzeigen.

2. DIE PATHOGENESE DES M. BASEDOW

2.1. MITBETEILIGUNG DES LYMPHATISCHEN SYSTEMS

Bei der Pathogenese des M.Basedow spielen immunologische Phänomene eine wesentliche Rolle.
Histologisch findet man bei der Untersuchung von Basedow-Schilddrüsen interstitielle Infiltrationen von Plasmazellen und Lymphozyten in 80 % der Fälle gegenüber nur 5 % bei euthyreoten Strumen. Die Schilddrüsengefäße sind stark gefüllt, das normale Schilddrüsenkolloid erscheint vermindert (76, 129). Im lymphatischen System fallen eine Hyperplasie von Milz, Lymphknoten und Thymus auf (48, 49).

2.2. ZELLULÄRE IMMUNREAKTION

Als Nachweis für den Ablauf zellulärer Immunreaktionen gegen körpereigenes Schilddrüsengewebe oder Augenmuskulatur als Antigen wird der 'Migration Inhibition Factor' (MIF) bei Basedow-Kranken angeführt (82, 84, 96). Der MIF wird von Immunozyten nach Bindung des Antigens neben anderen Wirkstoffen freigesetzt und hemmt die Beweglichkeit der Makrophagen, wodurch ein verkleinerter Auswanderungshof entsteht.

2.3 HUMORALE IMMUNREAKTIONEN

Humorale Immunreaktionen äußern sich in der Bildung spezifischer Antikörper, die von Plasmazellen auf einen Antigenreiz hin produziert und als Immunglobuline, die gegen Thyreozyten, Kolloid, Orbita- und Koriumgewebe gerichtet sind (33, 43, 56, 68, 69, 92, 95, 108, 114, 124, 142, 143, 152). Diese Immunglobuline sind verantwortlich für Orbitopathie und Dermatopathie als für den M.Basedow pathognomonische Zeichen. Als schilddrüsenstimulierender Antikörper, der an Thyreozytenmembranen dieselben Rezeptoren wie TSH besetzt, wirkt der 'Long-Acting Thyroid Stimulator' (LATS), ein polyklonales Immunglobulin der Klasse G (IgG) (80, 124). LATS veranlasst eine gesteigerte Synthese und Sezernierung von Schilddrüsenhormonen (1, 2, 29, 88). Die dadurch hervorgerufene Hyperthyreose ist bei Vorliegen ausreichender qualitativer und quantitativer Faktoren durch eine Nichtunterdrückbarkeit der Radiojodaufnahme in der Schilddrüse charkterisiert (25). Die Ausprägung der Hyperthyreose beim M.Basedow korreliert jedoch nicht mit dem LATS-Spiegel, da beim LATS-Nachweis im Mäusetest nach McKenzie speziesdifferente Momente mit eingehen (21, 89, 124). Smith und Hall (131) fanden bei 22 von 25 Basedow-Patienten, daß Immunglobuline die Bindung von TSH-Molekülen an Thyreozytenmembranen blockieren. Ebenso schützen diese Immunglobuline den LATS vor einer Neutralisierung an den Thyreozyten. Man hat sie deshalb 'LATS-Protector' (LATS-P) genannt (4). In weiteren Untersuchungen hat man bei 90 % der Basedow-Kranken Immunglobuline (human Thyroid Stimulating Immunglobulin, hTSI) nachgewiesen, welche die Thyreozyten zur Synthese und Sekretion von Schilddrüsenhormonen anregen (3, 5, 128) und somit die Hyperthyreose aufrechterhalten.

2.4. HYPOTHESEN ZUR AUSLÖSUNG DER IMMUNOLOGISCHEN PHÄNOMENE

Die Ursache für die Störung der immunologischen Toleranz des Organismus gegenüber körpereigenem Gewebe kann sowohl auf der Seite des Antigens als auch auf der Seite des Immunsystems liegen. Diskutiert wird die Modifikation von körpereigenem Gewebe, das durch Virusinfektion, chemische oder physikalische Noxen zum Antigen wird.
Diese Ansicht wird durch den Befund erhöhter LATS- und Thyreoglobulin-Antikörpertiter nach Radiojodtherapie gestützt (28, 107). In diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung von Wasnich et al. (151) von Interesse, die bei 7 Patienten, die wegen eines M.Hodgkin oder Carcinoms im Halsbereich mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, 18 bis 84 Monate danach eine endokrine Orbitopathie, in 4 Fällen mit Hyperthyreose, feststellten. Wenzel et al. (153) haben einen ähnlichen Fall beschrieben.
Eine weitere Möglichkeit der Autoimmunisierung stellt man sich so vor, daß sequestrierte Antigene, also Gewebsbestandteile, welche während der Fetalzeit nicht im Kontakt mit Immunozyten gestanden haben, in Folge einer Infektion oder eines Traumas in die Blut- und Lymphbahn gelangen und dann im Zusammentreffen mit immunkompetenten Lymphozyten einen Autoimmunisierungsprozeß auslösen.
Die Durchbrechung der immunologischen Toleranz ist ferner denkbar durch das Auftreten funktionell abartiger, durch Mutation entstandener immunkompetenter Lymphozyten, sogenannter 'verbotener Klone', die körpereigene Gewebsbestandteile nicht mehr als solche erkennen können (16, 19).

2.5. BEGLEITERKRANKUNGEN BEIM M.BASEDOW

Die Interpretation des M.Basedow als einer Autoimmunerkrankung wird dadurch unterstützt, daß Krankheiten mit pathogenetischen Immunreaktionen wie perniziöse Anämie, rheumatoide Arthritis oder Myasthenia gravis überdurchschnittlich häufig als Begleiterkrankung beim M.Basedow auftreten (58, 75, 85, 126).

2.6. GENETISCHE ASPEKTE

Ferner fällt beim M.Basedow eine familiäre Häufung der Erkrankung auf (121, 147). Farid et al. (35) ist es gelungen, bei 54 % der untersuchten Verwandten Basedow-Kranker die MIF-Reaktion nachzuweisen. Antikörper gegen Thyreoglobulin zirkulieren im Serum von Verwandten Basedow-Kranker deutlich häufiger als bei Kontrollen (33, 35, 150). Bei 6 von 7 Kindern, deren Mütter an M.Basedow erkrankt sind, hat McKenzie den LATS nachgewiesen (87). Erhöhte Serumthyreoglobulinwerte bei Verwandten Basedow-Kranker haben Torrigiani et al. festgestellt (140).
Aufgrund dieser Hinweise darf man annehmen, daß bei der Genese des M.Basedow eine erbliche Komponente beteiligt ist.

3. DEFINITION DER BEGRIFFE

3.1. M.BASEDOW UND SCHILDDRÜSENHORMONABHÄNGIGER STOFFWECHSELZUSTAND

Die Diagnose M.Basedow wurde gestellt, wenn eine diffuse Hyperthyreose, häufig mit schwirrender Struma und/oder eine endokrine Orbitopathie und/oder Dermatopathie vorlagen.
Zur Ermittlung des schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustands wurde festgelegt:

Euthyreoter Zustand = 80 ng/dl < Gesamt-T_3-RIA < 220 ng/dl
und 4,5 mcg/dl < Gesamt-T_4-RIA < 13,0 mcg/dl

Hyperthyreoter Zustand = Gesamt-T_3-RIA ≥ 220 ng/dl
oder Gesamt-T_4-RIA ≥ 13,0mcg/dl
oder Gesamt-T_3-RIA > 200 ng/dl
und Gesamt-T_4-RIA > 12,0 mcg/dl

Hypothyreoter Zustand = Gesamt-T_4-RIA ≤ 4,5 mcg/dl
oder Gesamt-T_3-RIA ≤ 80 ng/dl
und basales TSH ≥ 3,0 mcIE/ml

3.2. STRUMAGRÖSSEN

Die Größeneinteilung der Strumen erfolgte nach einer entsprechenden Empfehlung durch die WHO.

Größe 0: Schilddrüse weder sichtbar noch tastbar vergrößert.

Größe I: Schilddrüse tastbar mäßig vergrößert, nur bei Dorsalflexion des Halses sichtbar. Solitäre Knoten bis Kleinhühnereigröße.

Größe II: Schilddrüse sichtbar und tastbar deutlich vergrößert.

Größe III: Sehr große deformierende Struma.

3.3. ZEICHEN ENDOKRINER ORBITOPATHIE

Die endokrine Orbitopathie gilt neben der Dermatopathie als pathognomonisch für den M.Basedow (125). Als Ausdruck der immunreaktiven Entzündung beim M.Basedow bilden sich in den äußeren Augenmuskeln und im retroorbitalen Bindegewebe Lymphozyteninfiltrate und Ödeme. Der Augenbefund wurde entsprechend einer Einteilung nach Werner (155) den Schweregraden 0 - VI zugeordnet. Beim Vorliegen mehrerer Befunde wurde der Patient dem Befund mit dem höheren Schweregrad zugeordnet.

0 = keine Augensymptome

I = Oberlidretraktion, Konvergenzschwäche

II = mit Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln, Photophobie)

III = mit Protrusio bulbi bzw. bulborum (Exophthalmometerwerte nach Hertel ≥ 20)

IV = mit Augenmuskelparesen (Unscharf- oder Doppeltsehen)

V = mit Hornhautaffektionen (meist Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)

VI = mit Sehausfällen durch Beteiligung des Nervus opticus. Visus < 0,5.

3.4. DERMATOPATHIE-ZEICHEN

Bei der Dermotopathie handelt es sich um Lymphozyteninfiltrationen ins Korium der Haut mit nachfolgender Entzündungsreaktion als Ausdruck eines beim M.Basedow ablaufenden Immungeschehens.
Bei Vorkommen von Dermatopathie-Zeichen wurden die Schweregrade I - IV unterschieden.

I = leichte Schwellung ohne Hautrötung
II = Rötung mit leichter Infiltration
III = erhabene Haut, eingezogene Haarfollikel (Orangenhaut)
IV = Akropachie

3.5. ARTERIELLE HYPERTONIE UND TACHYKARDIE

Entsprechend der Einteilung durch die WHO umfasst eine leichte Hypertonie den Blutdruckbereich von 140-160/90-95 mmHg, eine mittelgradige Hypertonie den Bereich von 161-180/96-115 mmHg und eine schwere Hypertonie den Bereich über 180/115 mmHg.
Patienten mit einer Pulsfrequenz von über 84 pro Minute gelten als tachykard.

3.6. NORMBEREICHE FÜR DIE ACHILLESSEHNEN-RELAXATIONSZEIT

Nach einer Zusammenstellung aus der Literatur (10, 12, 31, 42, 81, 91, 110, 127) wurde ein altersentsprechendes Normogramm aufgestellt (vgl.Tab.1). Bei Seitenunterschieden fand die kürzere Zeit Verwendung.

Tab.1: Normbereiche für die Achillessehnen-Relaxationszeit.

Alter des Patienten	Normbereich in msec
unter 30 Jahre	220 - 270
30 bis 39 Jahre	230 - 290
40 bis 49 Jahre	250 - 310
50 bis 59 Jahre	270 - 330
60 bis 69 Jahre	280 - 350
70 bis 79 Jahre	290 - 350
ab 80 Jahre	300 - 350

3.7. NORMBEREICHE FÜR SERUMCHOLESTERINSPIEGEL

Das für unser Patientenkollektiv verbindliche Normogramm für Serumcholesterinspiegel zeigt die Tab. 2.

Tab.2.: Wertung der Serumcholesterinspiegel

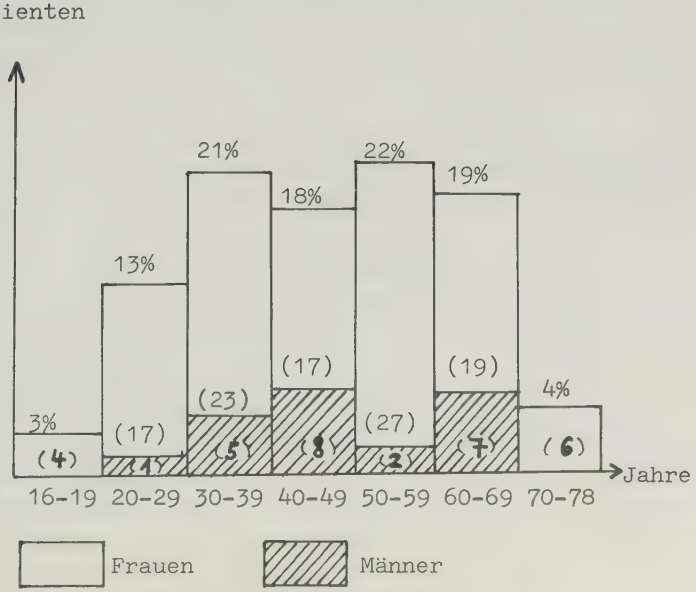
in mg / %	bis 45 Jahre	46-60 Jahre	über 60 Jahre
Wert erniedrigt	<160	<180	<200
untere Norm	160-180	180-200	200-220
mittlere Norm	181-230	201-250	221-270
obere Norm	231-250	251-270	271-290
Wert erhöht	>250	>270	>290

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1. DAS UNTERSUCHUNGSGUT

276 Patienten, die wegen eines M.Basedow in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Tübingen in Behandlung standen, wurden 1976 zu einer Nachsorgeuntersuchung einbestellt. Innerhalb einer Dreimonatsfrist folgten 136 Patienten (49,3 %) dieser Aufforderung. Die Patienten waren bei der Nachsorgeuntersuchung zwischen 16 und 78 Jahre alt (vgl.Abb.1).

Abb.1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung (n=136). Anzahl der Patienten in Klammern, Anteil in Prozent.

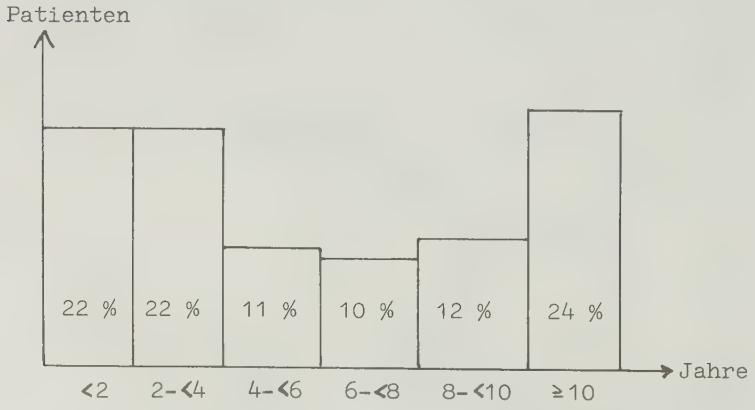


Bei 49 % der Patienten Bestand der M.Basedow schon länger als 5 Jahre, bei 24 % sogar länger als 10 Jahre (vgl.Tab.3 und Abb.2).

Tab.3: Dauer der Erkrankung bei 135 Basedow-Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung.

Dauer in Jahre:	<1	1-<2	2-<3	3-<4	4-<5	5-<6	6-<8	8-<10	≥10
Patienten absolut	12	17	12	17	11	4	14	16	32
Patienten in %	9	13	9	13	8	3	10	12	24

Abb.2: Dauer der Erkrankung bei 135 Basedow-Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung.



Die Daten aus den anamnestischen, klinischen und laborchemischen Untersuchungen wurden auf Lochkarten übertragen und in der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen programmiert.

4.2. ANGEWANDTE THERAPIEFORMEN

125 (92 %) von den 136 Patienten unseres Untersuchungsguts wurden oder werden noch mit Thyreostatika behandelt. Bei 37 Patienten (27 %) wurde während des bisherigen Krankheitsverlaufs eine subtotale Thyreoidektomie durchgeführt und 7 Patienten (5 %) erhielten eine Radiojodtherapie, davon 5 Patienten eine Einzeltherapie, eine Patientin eine zweimalige und eine Patientin eine dreimalige Radiojodapplikation. Bei 3 der 7 radiojodbehandelten Patienten wurde vor der Applikation des Radiojods ein Therapieversuch mit Thyreostatika unternommen, bei den restlichen 4 Patienten wurde nach der Radiojodbehandlung eine Therapie mit Thyreostatika erforderlich. Unter diesen war eine 56-jährige Patientin mit einem besonders komplizierten Verlauf:
Zunächst thyreostatische Behandlung, dann eine subtotale Thyreoidektomie sowie eine Radiojodbehandlung, und zum Zeitpunkt der Untersuchung stand die Patientin erneut unter Thyreostatikatherapie.
Von den 37 strumaresezierten Patienten benötigten 11 Patienten keine Thyreostatika, 10 Patienten wurden nur vor der Operation, 15 Patienten nur nach der Operation thyreostatisch behandelt, und eine Patientin erhielt vor und nach der Operation Thyreostatika.

4.3. T_3- UND T_4-BESTIMMUNG

Die Serumspiegel für Trijodthyronin und Thyroxin wurden radioimmunologisch bestimmt mit der Doppelantikörpermethode. Bei der kompetitiven Radiobindungsanalyse wertet man die Eigenschaft der zu bestimmenden Substanz aus, daß sie eine spezifisch gesetzmäßige und somit quantifizierbare Bindung an ein Protein eingeht; z.B. als Antigen an einen Antikörper oder als Hormon an sein Transportprotein. Setzt man den beiden Substanzen eine bekannte Menge der zu bestimmenden Substanz in radioaktiv markierter Form als Indikator hinzu, so kann man nach Abtrennung des gebundenen von dem freien Indikatoranteil durch Messung der Radioaktivität und Vergleich mit einer Standardkurve auf die Konzentration der unbekannten Substanzmenge Rückschlüsse ziehen.

4.4 TSH-BESTIMMUNG UND TRH-TEST

Zunächst erfolgte die Blutabnahme zur Bestimmung des TSH-Basalwerts. Bei der radioimmunologischen Bestimmung des TSH (101, 144), das ohne Bindung an eine bestimmte Plasmakomponente im Blut zirkuliert (144), wird analog der T_3- und T_4-Bestimmung die unbekannte TSH-Menge des Patientenserums mit radioaktiv markiertem TSH versetzt und ein gegen menschliches TSH gerichtetes Antiserum von Kaninchen hinzugefügt.
Nicht markiertes und radioaktiv markiertes TSH binden sich nun im Verhältnis ihrer Konzentrationen an die Antikörper. Nach Abtrennung des TSH-Antikörperkomplexes mit Hilfe eines zweiten Antikörpersystems kann mittels einer Eichkurve der TSH-Gehalt des Serums be-

stimmt werden.
Bei der Durchführung des TRH-Tests erhielt die Untersuchungsperson 400 mcg synthetisches Thyreotropin Releasing Hormon (Relefact^{R}) i.v. als Bolus zur TSH-Freisetzung aus der Hypophyse. Die zweite Blutabnahme zur Bestimmung des TSH-Anstiegs wurde 20 Minuten nach der TRH-Injektion vorgenommen.

4.5. EXOPHTHALMUS- UND VISUSBESTIMMUNG

Mit dem Hertel-Exophthalmometer wurde der Abstand des lateralen Orbitalrandes bis zum vorderen Hornhautscheitel gemessen. Bei Gesunden sind Werte von 15 bis 18 mm zu erwarten (57), ab 20 mm besteht ein Exophthalmus. Der Visus wurde mit der Snellen'schen Sehprobetafel ermittelt. Aus Gründen des Abstands betrug die maximal bestimmbare Sehschärfe 0,8.

4.6 DIE ACHILLESSEHNEN-RELAXATIONSZEIT

Mit dem Photomotogramm wurde die Achillessehnen-Relaxationszeit gemessen. Dabei bestimmte man photoelektrisch die Zeit, die der Musculus triceps surae vom Schlag auf die Achillessehne über die Kontraktion bis zur halben Erschlaffung braucht. Man nutzt die Tatsache aus, daß die Geschwindigkeit, mit der die Erschlaffungsphase abläuft, von der Wirkung der Schilddrüsenhormone auf die Muskulatur mitbestimmt wird.

4.7. ANTIKÖRPERNACHWEIS

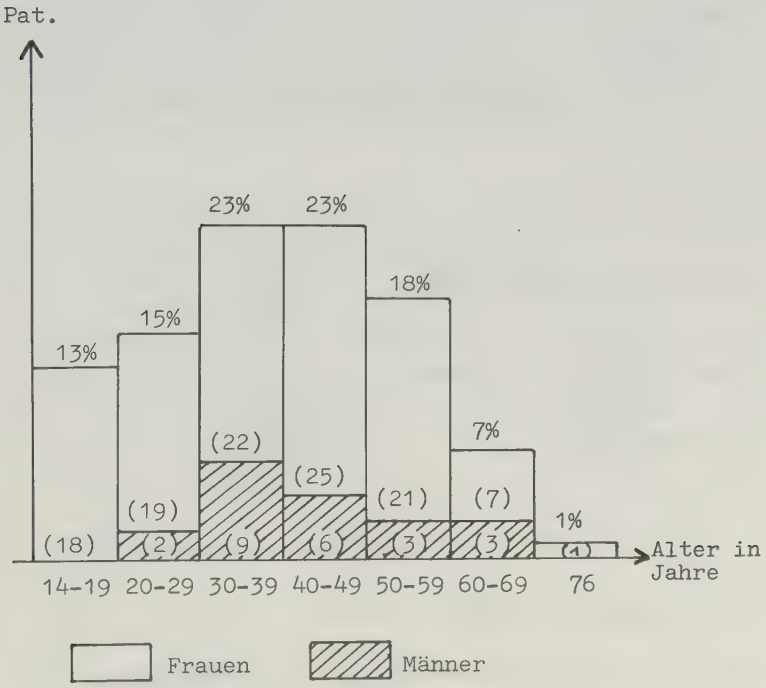
Der Antikörpernachweis erfolgte durch die passive Hämagglutinationsreaktion nach der Methode von Fujita und Mitarbeiter (40).

5. ERGEBNISSE

5.1. MANIFESTATIONSALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Das Manifestationsalter des M.Basedow reicht in unserem Untersuchungsgut vom 14. bis zum 76. Lebensjahr. Wie Abb.3 zeigt, liegt der Erkrankungsgipfel im 3. und 4. Dezennium.

Abb.3: Lebensalter bei Ausbruch des M.Basedow (n=136). Anteil der Patienten in Prozent, Zahl der Patienten in Klammern.



Von den 136 Patienten unseres Untersuchungsguts waren 113 (83 %) Frauen und 23 (17 %) Männer. Hieraus ergibt sich ein Sexualquotient von 4,9 : 1 . Wie die folgende Zusammenstellung zeigt, berichten auch andere Autoren übereinstimmend von einem starken Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Tab.4: Geschlechtsverteilung bei M.Basedow

Autor	Sexualquotient weibl.: männl.	Anzahl der Patienten	Lit.-angabe
Grabener	5,2 : 1	334	(45)
Oberdisse u.Klein	5,3 : 1	635	(99)
Romcke et al.	8,2 : 1	257	(116)
Sattler	5,4 : 1	3477	(120)
Schneider	6,2 : 1	1344	(122)

5.2. BEGLEITERKRANKUNGEN

18 Patienten (13 %) waren neben dem M.Basedow noch an einer chronischen Polyarthritis erkrankt, 2 Patienten (2 %) an einer Psoriasis vulgaris und 8 Patienten (6 %) an einem manifesten Diabetes mellitus.

5.3. FAMILIÄRE HÄUFUNG

Bei 28 Patienten (21 %) unseres Untersuchungsguts ist in der Verwandtschaft ersten bis dritten Grades ein M.Basedow bekannt. In diesem Zusammenhang fällt auf,

daß bei dem niedrigsten Manifestationsalter sowohl auf weiblicher Seite (14 Jahre) als auch auf männlicher Seite (22 Jahre) ein M.Basedow des gleichgeschlechtlichen Elternteils vorliegt.
56 Patienten (41 %) berichteten von Strumen ohne Hyperthyreosezeichen und 25 Patienten (19 %) von chronischer Polyarthritis in der Verwandtschaft.

5.4. DER SCHILDDRÜSENHORMONABHÄNGIGE STOFFWECHSELZUSTAND ZUM ZEITPUNKT DER NACHSORGEUNTERSUCHUNG

Von 130 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 82 Patienten (63 %) in euthyreotem, 29 Patienten (22 %) in hyperthyreotem und 19 Patienten (15 %) in hypothyreotem Zustand (vgl.Abb.4).

Abb.4: Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung. Anteil der Patienten in Prozent.

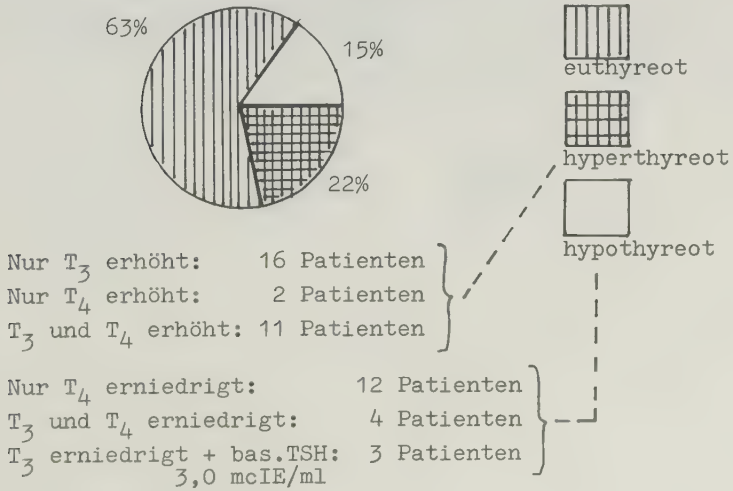


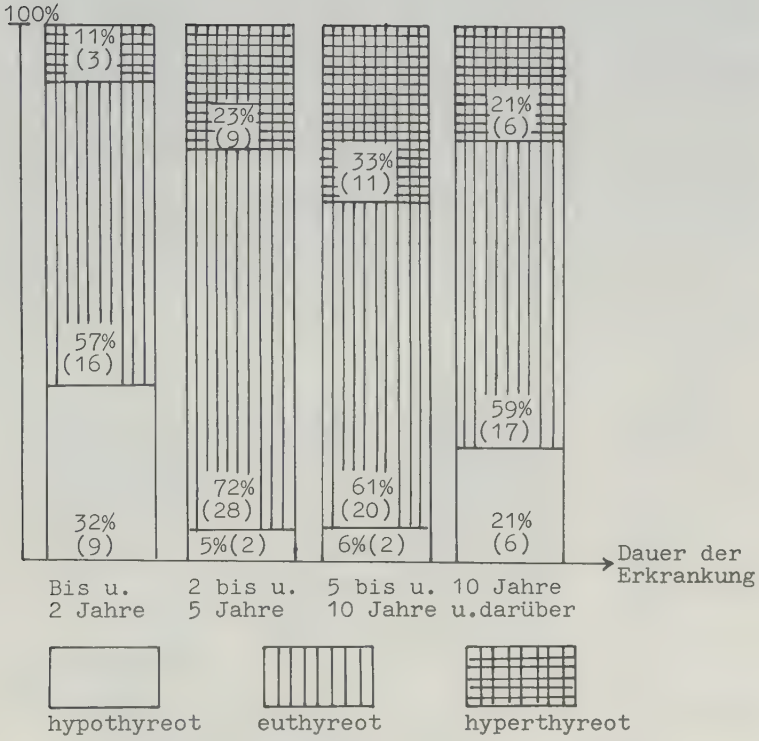
Abb.5 zeigt den schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung. Dabei fällt auf:

a) Der Anteil von Basedow-Kranken in euthyreotem Zustand steigt mit zunehmender Dauer der Erkrankung nicht konstant an, sondern stagniert nach 5 Jahren bei einer Quote von rund 3/5 der Patienten.

b) Hypothyreote Zustände bei Basedow-Patienten erreichen ihr Maximum mit einem Anteil von 1/3 der Patienten in der Beobachtungszeit bis 2 Jahre, hyperthyreote Zustände erreichen ihr Maximum mit einem Anteil von ebenfalls 1/3 der Patienten in der Beobachtungszeit von 5 bis unter 10 Jahren.

c) 10 Jahre und länger nach Beginn der Erkrankung befanden sich im vorliegenden Kollektiv 21 % der Patienten in hyperthyreotem und ebenfalls 21 % in hypothyreotem Zustand.

Abb.5: Dauer des M.Basedow und aktueller Schilddrüsenfunktionszustand. Anteil der Patienten in Prozent, Anzahl der Patienten in Klammern.



5.5. DER TRH-TEST

56 Patienten (43 %) unseres Untersuchungsguts hatten TSH-Basalspiegel unter 1 mcIE/ml, bei 46 Patienten (36 %) lag der TSH-Basalspiegel zwischen 1 und unter 3 mcIE/ml, und bei 27 Patienten (21 %) war er 3,0 mcIE/ml und darüber.
Bei 33 Patienten (28 %) verlief der TRH-Test negativ, d.h. nach Stimulation durch Protirelin erfolgte kein TSH-Anstieg. 18 Patienten (15 %) hatten einen fraglich positiven TRH-Test; d.h. einen bis zweifachen TSH-Anstieg und 66 Patienten (57 %) einen positiven TRH-Test (TSH-Anstieg > zweifach).
Die Ergebnisse sind in Abb.6 graphisch dargestellt.

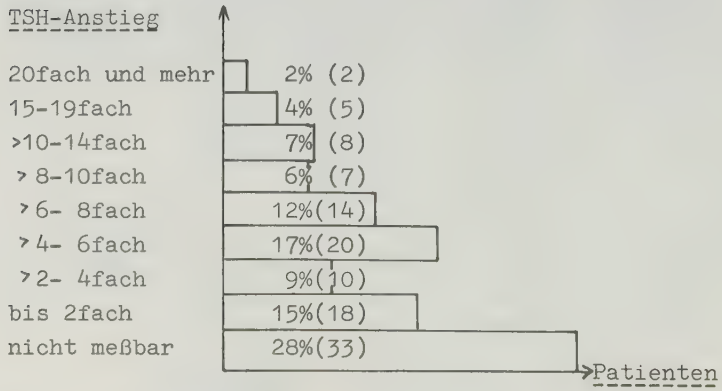


Abb.6: Bewertung des TSH-Anstiegs bei 117 Basedow-Patienten. Häufigkeit des betreffenden TSH-Anstiegs in Prozent, Anzahl der Patienten in Klammern. Grenzwerte sind der höhergelegenen Gruppe zugeordnet.

Untersucht man die Beziehung zwischen dem TSH-Anstieg und dem schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand, so fällt auf, daß 24 von 76 Patienten in euthyreotem Zustand keinen oder nur einen bis zweifachen TSH-Anstieg hatten, während erwartungsgemäß 25 von 29 Patienten in hyperthyreotem Zustand auch nur einen bis zweifachen TSH-Anstieg im TRH-Test zeigten.
Wie in Abb.7 dargestellt, war ein negativer bzw. fraglich positiver (keiner bis zweifacher TSH-Anstieg) zu 49 % mit hyperthyreoten und zu 47 % mit euthyreoten Stoffwechselzuständen korreliert. Von den 44 Patienten mit über zwei- bis achtfachem TSH-Anstieg lagen 34 Patienten (77 %) in euthyreotem Bereich. Von den 4 hyperthyreoten Patienten mit über zwei- bis achtfachem TSH-Anstieg waren 3 Patienten grenzwertig hyperthyreot mit unter dreifachem TSH-Anstieg und eine Patientin stand unter Östrogentherapie.

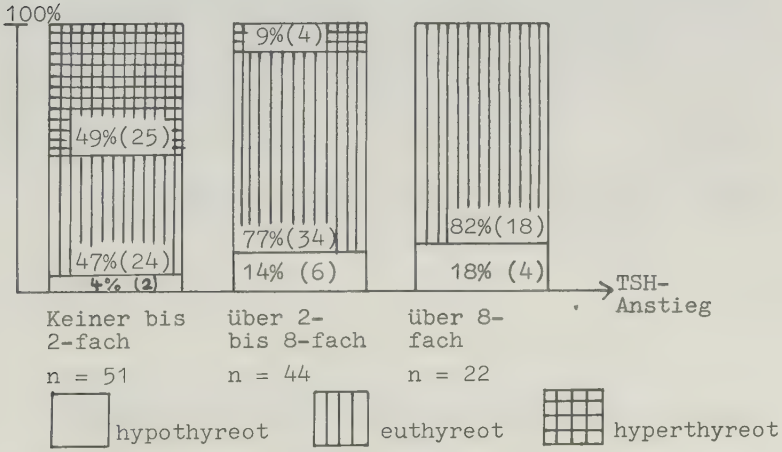


Abb.7: Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand und TSH-Anstieg. 100% entsprechen jeweils der Summe der Patienten in dem jeweiligen TSH-Anstiegsbereich.

5.6. DIE ACHILLESSEHNEN - RELAXATIONSZEIT

Von 105 erfassten Basedow-Kranken hatten 64 Patienten (61 %) normale, 32 Patienten (31 %) verlängerte und 9 Patienten (9 %) verkürzte Werte für die Achillessehnen-Relaxationszeit. Wie Tab.5 zeigt, hatten nur 5 (20 %) von 25 Patienten in hyperthyreoter Stoffwechsellage verkürzte, dagegen 21 (33 %) von 63 Patienten in euthyreoter Stoffwechsellage verlängerte Werte für die Achillessehnen-Relaxationszeit.

Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Achillessehnen-Relaxationszeit verkürzt	normal	verlängert
hyperthyreot	5	19	1
euthyreot	2	40	21
hypothyreot	0	4	7
ohne Angabe	2	1	3
Summe:	9 P.	64 P.	32 P.

Tab.5: Bewertung der Achillessehnen-Relaxationszeit in Bezug zum schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand (n = 105).

5.7. SERUMCHOLESTERINSPIEGEL BEI BASEDOW-PATIENTEN

Die ermittelten Werte lagen zu 74 % im Normalbereich, 22 % der Patienten hatten erniedrigte, 5 % der Patienten erhöhten Serumcholesterinspiegel. 48 % der Patienten in hyperthyreotem, gegenüber nur 13 % der

Patienten in euthyreotem Stoffwechselzustand, zeigten erniedrigte Serumcholesterinwerte. Wie aus Tab.6 ersichtlich, waren erhöhte Serumcholesterinspiegel in hyperthyreotem Zustand nicht festzustellen.

Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Serumcholesterinspiegel				
	erniedrigt	untere Norm	mittlere Norm	obere Norm	erhöht
hyperthyreot	13	6	7	1	0
euthyreot	10	9	50	4	4
hypothyreot	2	5	8	0	2
ohne Angabe	2	0	2	0	0
Summe:	27P.	20P.	67P.	5P.	6P.

Tab.6: Bewertung der Serumcholesterinspiegel in Bezug zum schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand. In Anzahl der Patienten (n = 125).

5.8. KLINISCHE SYMPTOME BEIM M.BASEDOW

5.8.1. Anamnestische Beschwerden bei Ausbruch des M.Basedow

Krankheitssymptome bei Ausbruch des M.Basedow wurden anamnestisch erfragt. Dabei gaben jeweils 75 % der Patienten Nervosität und Gewichtsabnahme an. Wie in Abb.8 weiter ersichtlich, verspürten rund 3/5 der Patienten zu Beginn des M.Basedow Herzklopfen, und jeweils rund die Hälfte der Patienten litten unter Haarausfall, vermehrtem Schwitzen oder unruhigem Schlaf. Durchfall, als klassisches Symptom des M.Basedow bekannt, hatten knapp ein Drittel der Patienten bei Krankheitsbeginn.

5.8.2. Anamnestische Beschwerden bei der Nachsorgeuntersuchung

Wie Abb.9 zeigt, wird das Beschwerdebild klinischer Symptome zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung angeführt von Herzklopfen, Nervosität und Schwitzen. Dabei klagten hyperthyreote Patienten nicht signifikant häufiger über Herzklopfen ($p>0,5$)* als euthyreote Patienten. Patienten in hypothyreotem Zustand bemerkten dagegen signifikant weniger häufig Herzklopfen ($p<0,025$) als euthyreote Patienten.
Haarausfall, zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung von 19 % des Gesamtkollektivs angegeben, kam in hyperthyreotem Zustand doppelt so häufig (28 %) und in hypothyreotem Zustand annähernd doppelt so häufig (26 %) vor wie in euthyreotem Zustand (14 %).
Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung gaben von 129

---

* Alle folgenden statistischen Signifikanzgrenzen beziehen sich auf den χ^2-Test.

Patienten nur noch 9 Patienten - davon 4 Patienten in hyperthyreotem Zustand - Gewichtsabnahme und 6 Patienten - davon 5 Patienten in hyperthyreotem Zustand - Durchfall an.
Verfolgt man die Häufigkeitsverteilung der Symptome in den einzelnen Beobachtungszeiträumen (Abb.10-17), so fällt auf, daß 'Haarausfall' und 'Herzklopfen' zwar insgesamt unter oder nach Therapie weniger häufig vorkommen als bei Ausbruch der Krankheit, jedoch mit zunehmender Dauer der Erkrankung wieder ansteigen. Haarausfall trat bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer ≥ 10 Jahre zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung signifikant häufiger auf ($p<0,05$) als beim Gesamtkollektiv. Über alle Beobachtungszeiträume hinweg blieb der Anteil der Patienten, die über unruhigen Schlaf klagten, ziemlich konstant bei einem Viertel. 'Nervosität' und 'Schwitzen' kamen in der Beobachtungszeit von 2 bis unter 5 Jahren, sowie ab 10 Jahren um rund 1/3 häufiger vor als in den übrigen Zeiten.
Wegen des insgesamt geringeren Vorkommens während des Krankheitsverlaufs kann über 'Gewichtsabnahme' und 'Durchfall' keine verallgemeinernde Aussage gewagt werden.

Abb.8: Anamnestische Befunde bei Ausbruch des M.Basedow (n=130).
Häufigkeit in Prozent, Anzahl der Patienten in Klammern.

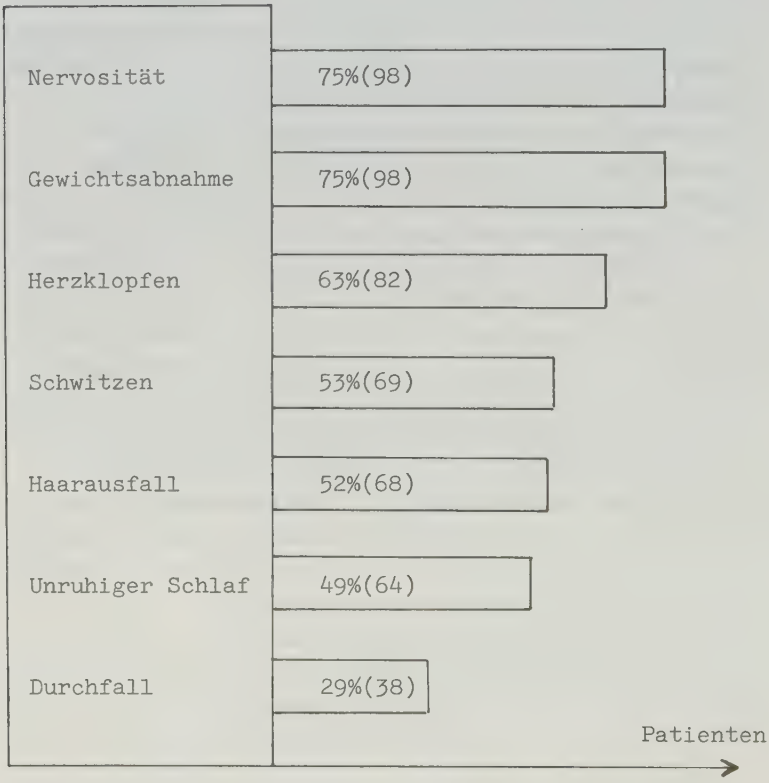


Abb.9: Anamnestische Beschwerden zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung in Bezug zum schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand (n=129).

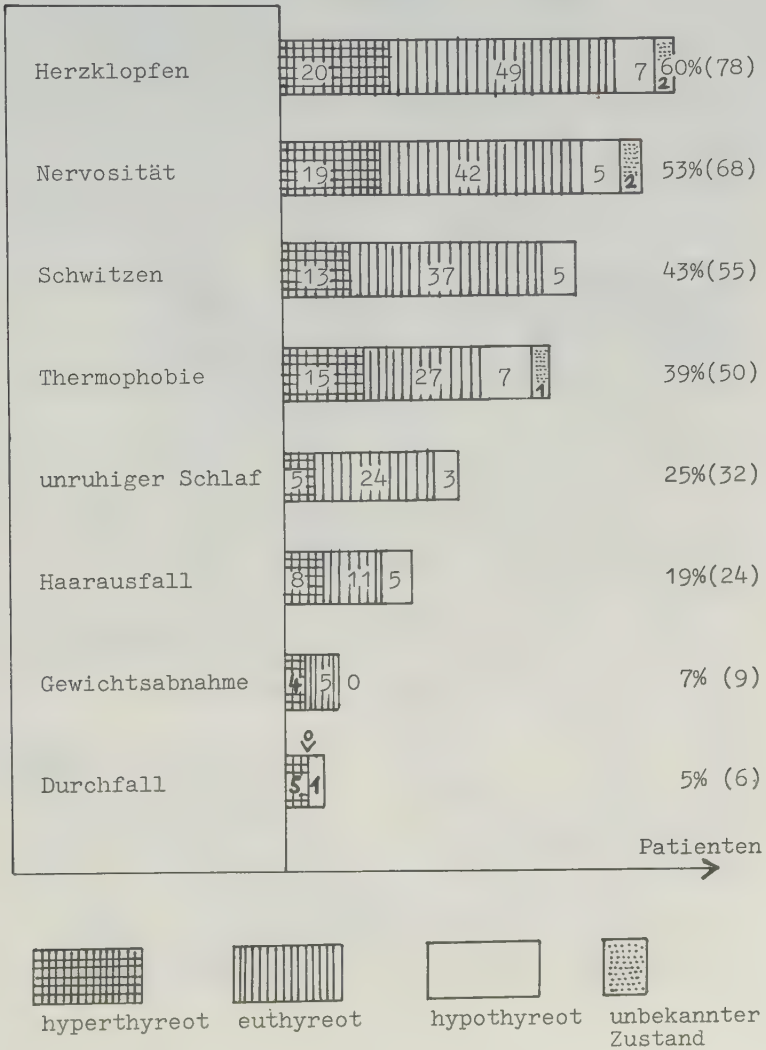


Abb.10-17: Prozentuale Häufigkeit klinischer Symptome in den Beobachtungszeiträumen bis unter 2 Jahre (n=29), 2 bis unter 5 Jahre (n=40), 5 bis unter 10 Jahre (n=34), 10 Jahre und darüber (n=32) und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung. Anzahl der Patienten in Klammern.

Abb.10: Herzklopfen

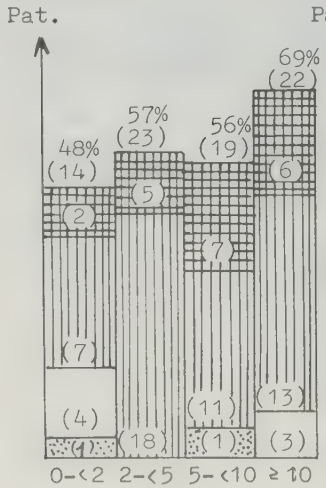


Abb.11: Nervosität

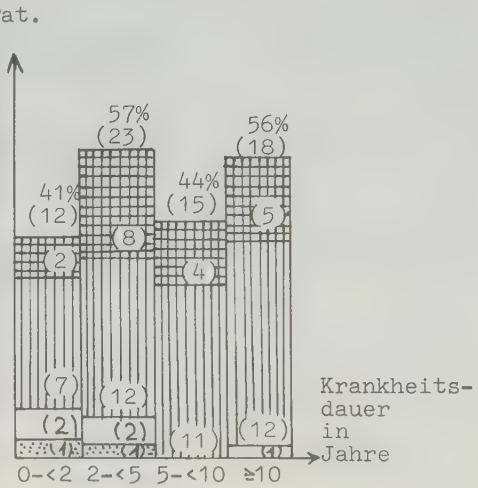


Abb.12: Unruhiger Schlaf

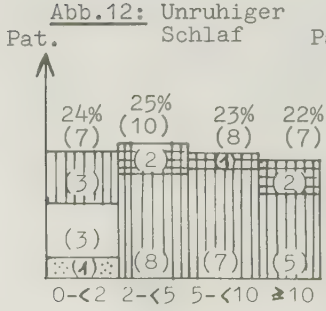


Abb.13: Haarausfall

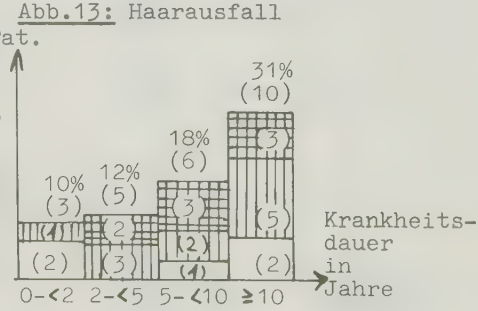


Abb.14: Schwitzen

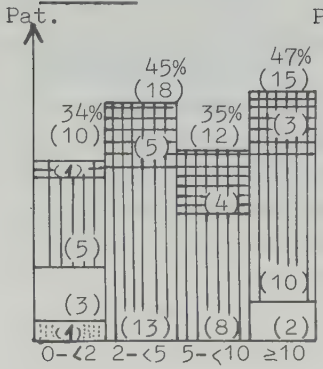


Abb.15: Thermophobie

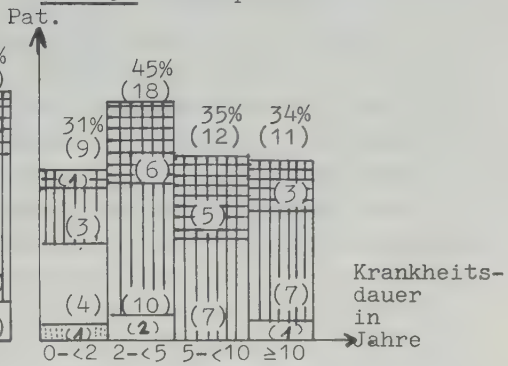


Abb.16: Durchfall

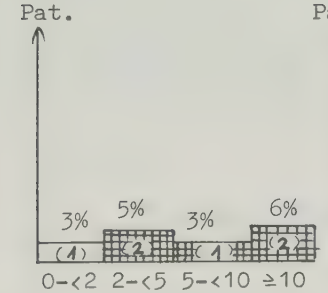
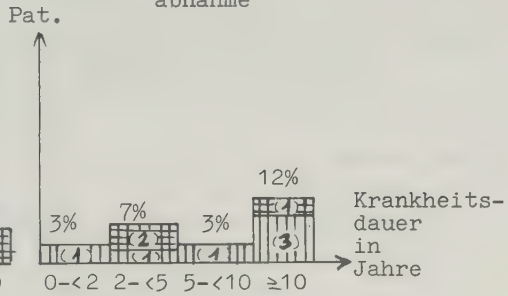
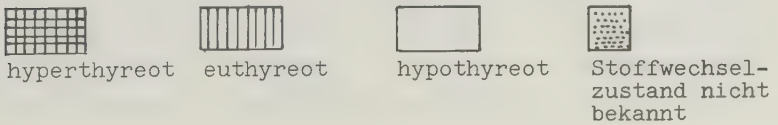


Abb.17: Gewichts-
abnahme





5.8.3. Blutdruck und Pulsfrequenz

59 Patienten (44 %) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine arterielle Hypertonie, davon 34 Patienten (25 %) in leichter, 15 Patienten (11 %) in mittelgradiger und 10 Patienten (7 %) in schwerer Ausprägung. Bei 86 Patienten (64 %) des Untersuchungsguts fand sich eine Blutdruckamplitude von 60 mmHg und darüber. Die höchste gemessene Blutdruckamplitude betrug 120 mmHg. 17 Patienten (13 %) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Tachykardie. Wie Tab. 7 zeigt, ist ihr Anteil in hyperthyreotem Zustand (35 %) fünfmal so hoch wie in euthyreotem Zustand (7 %). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p<0,001$).

Tab.7: Pulsfrequenz und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung. In Anzahl der Patienten (n=128).

Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Pulsfrequenz/min.				
	<60	60-72	73-84	85-96	>96
hyperthyreot	0	10	9	5	5
euthyreot	3	38	34	4	2
hypothyreot	2	8	7	0	1

5.9. DIE STRUMA

5.9.1. Vorbestehende Struma

49 Patienten (36 %) hatten bei Ausbruch des M.Basedow eine vorbestehende Struma. Der Manifestationsgipfel der Struma (Abb.18) liegt im 2. Dezennium und geht somit dem Manifestationsgipfel des M.Basedow (Abb.3) um 2 bis 3 Dezennien voraus. 44 % der Basedow-Patienten bekamen ihre Struma vor dem 30. Lebensjahr.

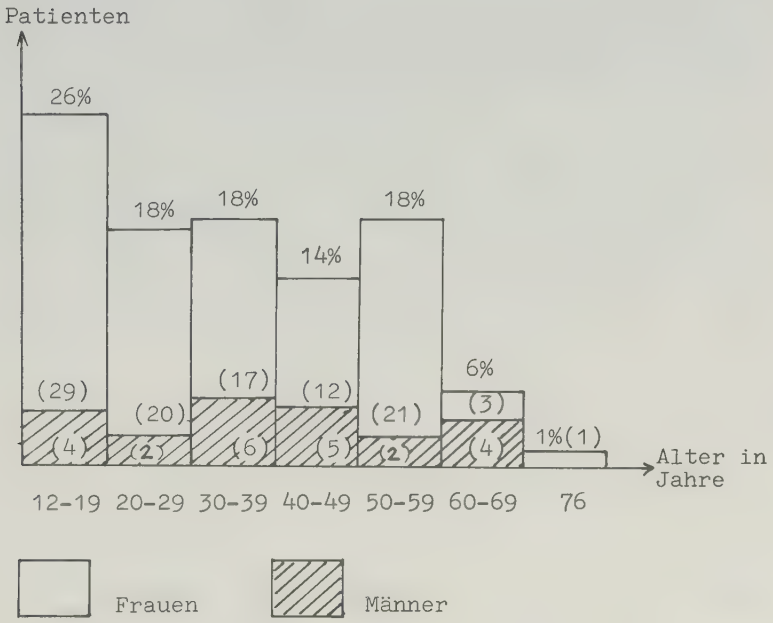


Abb.18: Alter bei Bekanntwerden der Struma. Häufigkeit der Altersstufen in Prozent, Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in Klammern (n=126).

5.9.2. Strumagröße

Wie aus Tab.8 ersichtlich, kam die Strumagröße II mit 48 % der Patienten insgesamt am häufigsten vor. Bei Patienten männlichen Geschlechts überwog jedoch die Strumagröße I.
Da die GrößeIII eine Indikation zur Operation darstellt, ist sie mit 4 Patienten (3 %) nur gering vertreten. Von den insgesamt 27 Patienten (20 %), die zum Untersuchungszeitpunkt keine Struma aufwiesen, waren 19 strumareseziert. Somit hatten 51 % der strumareszierten Patienten gegenüber 8 % der nichtoperativ behandelten Patienten bei der Nachuntersuchung die Strumagröße 0. Bei 2 der 8 nichtoperierten Patienten mit Strumagröße 0 wurde dieses Ergebnis unter thyreostatischer Therapie erzielt.

Befund	Zahl der Pat.		Summe (n=135)		Pat. ohne Op.(n=98)
	männl.	weibl.	absol.	in %	
Größe 0	3(2)	24(17)	27(19)	20 %	8 %
Größe I	11(2)	28 (9)	39(11)	29 %	29 %
Größe II	8(1)	57 (6)	65 (7)	48 %	59 %
GrößeIII	1(0)	3 (0)	4 (0)	3 %	4 %

Tab.8: Strumagröße zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (n=135). In Klammern Anzahl der Patienten nach Strumaresektion (n=37).

Die Strumagröße I war innerhalb der Gruppe strumareseczierter Patienten (30 %) und nichtoperativ behandelter Patienten (29 %) annähernd gleich häufig vertreten. Bei den nichtoperativ behandelten Patienten kam die Strumagröße II rund dreimal so häufig (59 %) vor wie bei den strumaresezierten Patienten (19 %).
In den Tabellen 9, 10, 11 über Strumagröße, schilddrüsenhormonabhängigem Stoffwechselzustand und Behandlungsverfahren wurden Patienten mit mehreren Behandlungsverfahren entsprechend der Präferenz Radiojodtherapie vor Strumaresektion, Strumaresektion vor thyreostatischer Therapie zugeordnet.
In der Gruppe thyreostatisch behandelter Patienten fällt in der Beobachtungszeit von 2 bis < 5 Jahren auf, daß sich sämtliche 10 Patienten mit Strumagröße I in euthyreotem Zustand befanden, während von den 17 Patienten mit Strumagröße II zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 6 Patienten nicht euthyreot waren.
Weiter hervorzuheben ist, daß in der Gruppe strumaresezierter Patienten die Strumagröße II erst in der Zeit 10 Jahre und länger nach der Operation festgestellt wurde.

Tab.9: Strumagröße bei Patienten nach Radiojodtherapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (n=7).

Strumagröße	Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Zeit von der Radiojodtherapie bis zur Nachuntersuchung in Jahren			
		0-<2	2-<5	5-<10	≥10
0	hyperthyreot euthyreot hypothyreot		1		
I	hyperthyreot euthyreot hypothyreot	2			1
II	hyperthyreot euthyreot hypothyreot	2	1		
III	hyperthyreot euthyreot hypothyreot				

Tab.10: Strumagröße bei Patienten nach Strumaresektion zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (n=35).

Strumagröße	Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Zeit von der Strumaresektion bis zur Nachuntersuchung in Jahren				zusammen
		0-<2	2-<5	5-<10	≥10	
0	hyperthyreot		1		1	2
	euthyreot	1	2	5	2	10
	hypothyreot	4				4
	unbekannt	1		1	1	3
I	hyperthyreot			1	2	3
	euthyreot		1	3	1	5
	hypothyreot		1			1
	unbekannt			1		1
II	hyperthyreot				1	1
	euthyreot				4	4
	hypothyreot				1	1
	unbekannt					0
III	hyperthyreot					0
	euthyreot					0
	hypothyreot					0
	unbekannt					0

Tab.11: Strumagröße bei Patienten mit oder nach thyreostatischer Therapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (n=84).

Strumagröße	Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand	Zeit vom Ausbruch des M.Basedow bis zur Nachuntersuchung in Jahren				zusammen
		0-<2	2-<5	5-<10	≥10	
0	hyperthyreot		1			1
	euthyreot			2		2
	hypothyreot	1			1	2
	unbekannt		1			1
I	hyperthyreot			2		2
	euthyreot	2	10	4	3	19
	hypothyreot	1			1	2
	unbekannt					0
II	hyperthyreot	3	5	6	2	16
	euthyreot	9	11	6	3	29
	hypothyreot	3	1		1	5
	unbekannt			1		1
III	hyperthyreot		1	1		2
	euthyreot		1			1
	hypothyreot	1				1
	unbekannt					0

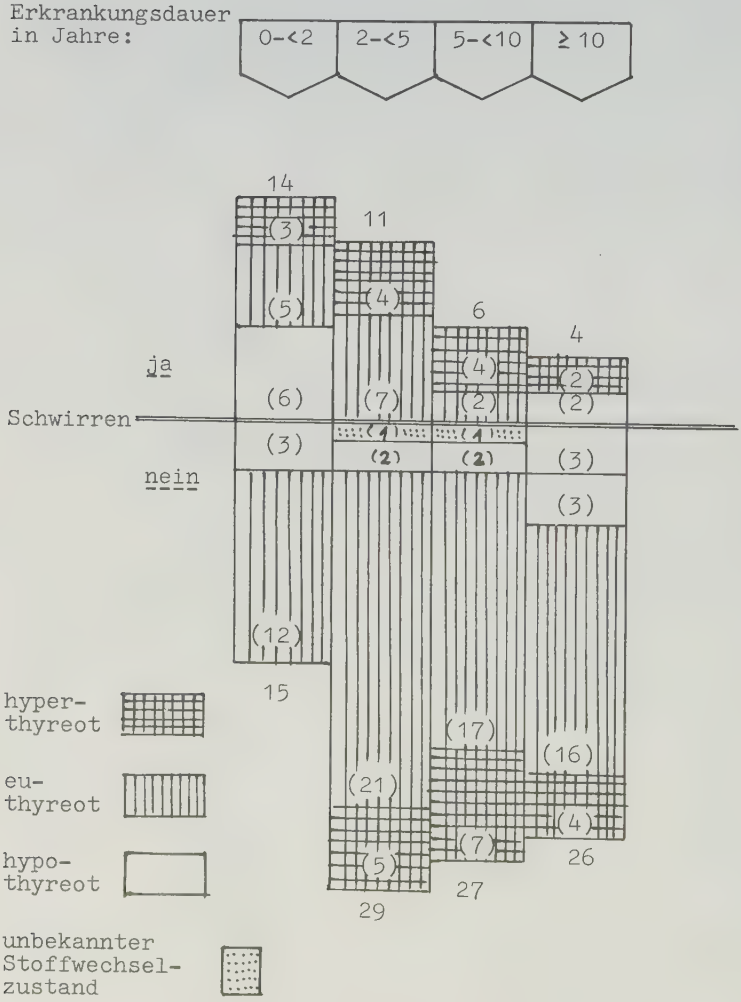
5.9.3. Konsistenz der Strumen

In unserem Untersuchungsgut hatten 98 Patienten (74 %) diffuse und 35 Patienten (26 %) knotige Strumen. Bei 27 von den 35 Patienten mit knotigen Strumen setzte sich die Struma aus 2 oder 3 Einzelknoten zusammen, 5 Patienten hatten 4 und mehr Knoten, 3 Patienten nur 1 Knoten. Patienten mit vorbestehender Struma wiesen in rund einem Drittel, Patienten ohne vorbestehende Struma in rund einem Viertel der Fälle eine knotige Strumakonsistenz vor.

5.9.4. Schwirren über der Schilddrüse

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung fand sich ein auskultatorisch wahrnehmbares Schwirren bei 35 (27 %) von 132 Patienten. Dabei schwirrten Strumen in der Beobachtungszeit bis unter 2 Jahre in rund der Hälfte der Fälle. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nahm die Häufigkeit ab und war in der Zeit von 10 Jahren und darüber nur noch bei 4 (13 %) von 30 Patienten festzustellen (vgl.Abb.19).

Abb.19: Schwirren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. In Anzahl der Patienten.



Schwirren war in jeweils 27 % der Fälle über diffusen und knotigen Strumen gleich häufig wahrnehmbar. Wie aus Tab.12 hervorgeht, schwirrten Strumen bei hyperthyreotem Zustand in 45 %, bei hypothyreotem Zustand in 44 % und bei euthyreotem Zustand in 18 % der Fälle. Im Vergleich zur Euthyreose schwirrten Strumen bei hyperthyreotem ($p<0,01$) und hypothyreotem Zustand ($p<0,05$) signifikant häufiger.

Tab.12: Schwirren und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Anteil der Patienten in Klammern.

Zustand	Zahl der Patienten			
	mit Schwirren			ohne Schwirren
	nur leise	laut	Summe	
euthyreot (n=80)	10	4	14(18%)	66(82%)
hyperthyreot (n=29)	7	6	13(45%)	16(55%)
hypothyreot (n=18)	4	4	8(44%)	10(56%)

5.10. ZEICHEN ENDOKRINER ORBITOPATHIE

5.10.1. Einteilung in Schweregrade

Bei 111 Patienten (85 %) des Untersuchungsguts fanden

sich Zeichen endokriner Orbitopathie. Tab.13 zeigt die Aufteilung in die Schweregrade 0 - VI.
Dabei findet man schon bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter 2 Jahren alle Schweregrade vertreten. In allen Zeitabschnitten überwiegt der Schweregrad II. Schweregrad VI kumuliert mit jeweils 4 Fällen bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 2 bis unter 5 und von 5 bis unter 10 Jahren.

Tab.13: Einteilung des Augenbefunds in die Schweregrade 0 - VI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung; aufgeteilt in Zeitabschnitte der Erkrankungsdauer. In der rechten Spalte die Summe der Patienten des jeweiligen Schweregrades und ihr Anteil in Prozent (n=131).

Schweregrad	Dauer der Erkrankung in Jahren				Summe	
	0-<2	2-<5	5-<10	≥10	absol.	in %
0	4	8	3	5	20	15 %
I	3	0	2	1	6	5 %
II	7	11	10	8	36	27 %
III	5	7	6	5	23	18 %
IV	5	9	8	7	29	22 %
V	3	1	0	3	7	5 %
VI	1	4	4	1	10	8 %

5.10.2. Exophthalmometerwerte

Insgesamt bestand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 50 Patienten (37 %) ein Exophthalmus von 20 mm und mehr (siehe Tab.14). Verfolgt man den Anteil von Patienten mit Exophthalmus in den einzelnen Zeitabschnitten der Erkrankungsdauer, so findet man bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis unter 2 Jahre in 43 % und von 2 bis unter 5 Jahre in 38 % der Fälle einen Exophthalmus. Bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 5 bis unter 10 Jahre fiel der Anteil mit Exophthalmus auf 29 % ab, stieg aber in der Zeit von 10 Jahren an wieder auf 39 %.

Tab.14: Maximaler Hertel-Wert in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (n=134).

Maximaler Hertel-Wert	Erkrankungsdauer in Jahren				Summe	
	0-<2	2-<5	5-<10	≥ 10	absol.	in %
< 18 mm	8	17	18	14	57	43 %
18 mm	3	5	4	3	15	11 %
19 mm	5	3	2	2	12	9 %
20 mm	3	2	1	2	8	6 %
21 mm	1	3	2	1	7	5 %
22 mm	3	3	3	2	11	8 %
≥ 23 mm	5	7	4	8	24	18 %

Seitendifferenzen der Hertel-Werte bestanden bei 91 Patienten (68 %). Sie betrugen jedoch nur bei 9 Patienten (7 %) 3 mm und mehr (vgl.Tab.15). Die höchste Seitendifferenz betrug 6 mm und wurde bei einem Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 3 Jahren gemessen. Eine Seitendifferenz von 2 mm und mehr hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung insgesamt 31 Patienten (23 %); ihr Anteil war bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren und darüber mit 31 % am höchsten und bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 2 bis unter 5 Jahren mit 18 % am niedrigsten.

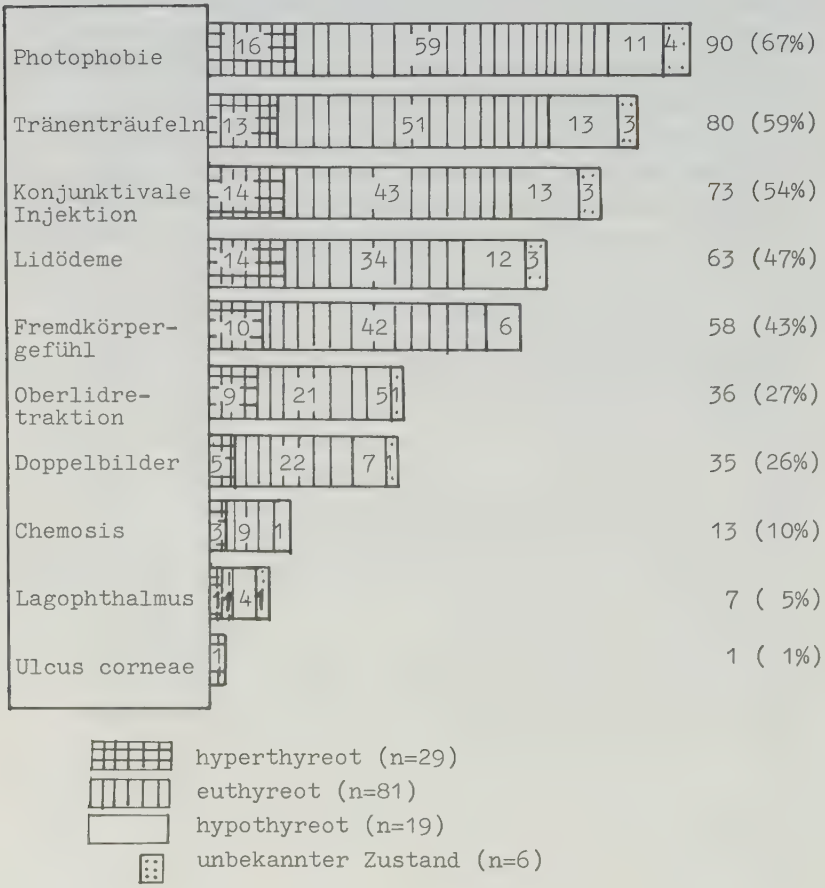
Tab.15: Seitendifferenz der Hertel-Werte und Erkrankungsdauer bei 133 Basedow-Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung.

Seitendifferenz	Erkrankungsdauer in Jahren				Summe	
	0-<2	2-<5	5-<10	≥10	absol.	in %
keine	11	10	14	7	42	32 %
1 mm	11	22	12	15	60	45 %
2 mm	3	4	7	8	22	17 %
3 mm	2	1	1	1	5	4 %
4 mm	0	1	0	1	2	2 %
≥5 mm	1	1	0	0	2	2 %

5.10.3. Häufigkeit der Augenzeichen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

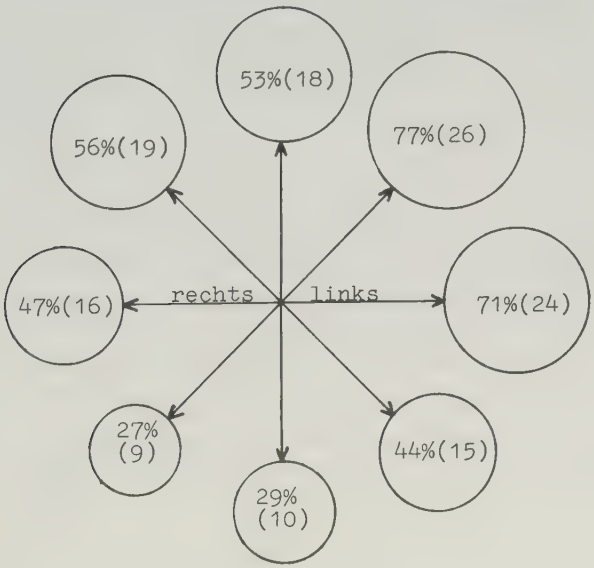
67 % der Basedow-Patienten klagten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung über Photophobie. Patienten in euthyreotem Zustand (73 %) klagten häufiger über Photophobie als Patienten in hypothyreotem (58 %) oder hyperthyreotem Zustand (55 %). Weiterhin bemerkten insgesamt 59 % der Basedow-Patienten vermehrtes Tränenträufeln; bei 54 % waren konjunktivale Injektionen festzustellen und bei 47 % Lidödeme. In hypothyreotem Zustand (63 %) traten Lidödeme häufiger auf als in hyperthyreotem (48 %) oder euthyreotem Zustand (42 %). Auch Doppelbilder, insgesamt von 26 % der Patienten wahrgenommen, wurden in hypothyreotem Zustand (37 %) häufiger registriert als in euthyreotem (27 %) oder hyperthyreotem Zustand (17 %). 4 von 7 Patienten mit einem Lagophthalmus waren hypothyreot. Bei einem Patienten in hyperthyreotem Zustand bestand ein Ulcus corneae. Patienten in hyperthyreotem Zustand hatten mit 31 % etwas häufiger eine Oberlidretraktion als Patienten in hypo- und euthyreotem Zustand mit jeweils 26 %. Bei allen anderen Augensymptomen - außer den beiden letztgenannten - bestand kein Überwiegen von Patienten in hyperthyreotem Zustand. Eine Übersicht gibt Abb.20.

Abb. 20: Augensymptome zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand. In Anzahl der Patienten. (n=135)



Von den 35 Patienten (26 %), die Doppelbilder wahrnahmen, gaben 31 Patienten nur in Extremstellungen, 3 Patienten zusätzlich beim Geradeausblick und ein Patient nur beim Geradeausblick Doppelbilder an. In mindestens allen drei nach oben weisenden Richtungen hatten 12 Patienten Doppelbilder gegenüber nur 6 Patienten mit Doppelbildern in mindestens allen drei nach unten weisenden Richtungen (vgl.Abb.21).

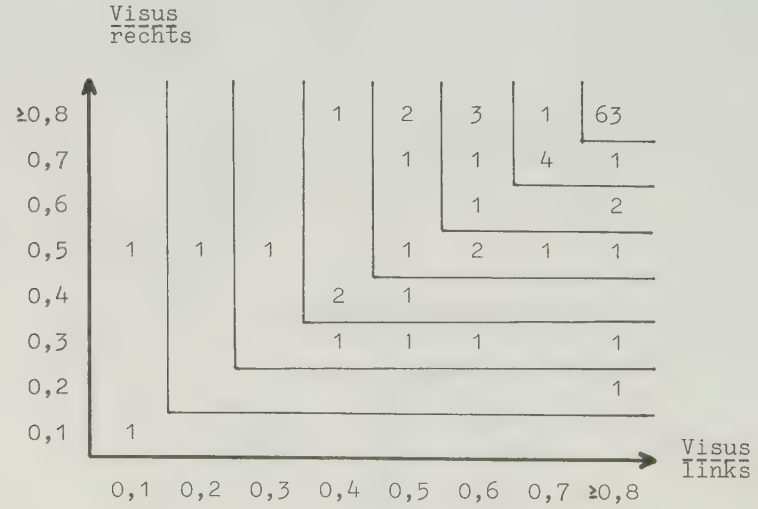
Abb.21: Doppelbilder in Extremstellungen zur Zeit der Nachuntersuchung. Angaben in Prozent, Anzahl der Patienten in Klammern (n=34).



5.10.4. Sehschärfe bei Basedow-Kranken zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Von 97 Patienten hatten 63 (65 %) beidseitig einen Visus ≥ 0,8; 34 Patienten (35 %) hatten auf mindestens einem Auge verminderte Sehschärfe, davon 9 Patienten (9 %) mit einem Visus ≤ 0,5 auf wenigstens einem Auge (vgl.Tab.16).

Tab.16: Visus bei 97 Basedow-Kranken.
Auf der Ordinate ist der Visus des rechten Auges, auf der Abszisse der Visus des linken Auges berücksichtigt. In Anzahl der Patienten.



Wie sich aus Tab.17 ergibt, beträgt der Anteil von Patienten mit einem Visus ≤0,7 auf mindestens einem Auge bei einer Erkrankungsdauer von unter 2 Jahren 36 %, von 2 bis unter 5 Jahren 31 %, von 5 bis unter 10 Jahren 38 % und bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren und länger 35 %.

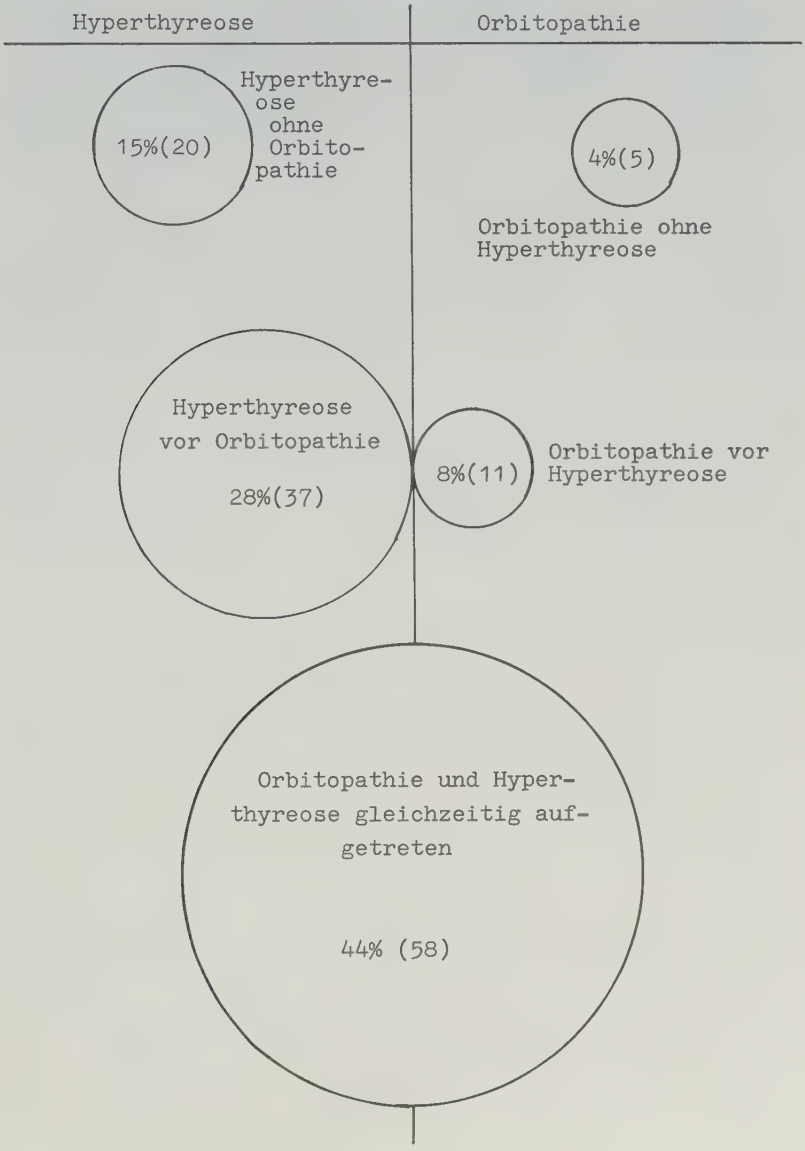
Tab.17: Monokulärer kleinster Visus und Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. In Anzahl der Patienten (n=97).

Visus	Erkrankungsdauer in Jahre				Summe	
	<2	2-<5	5-<10	≥10	absol.	in %
0,1	0	0	2	0	2	2 %
0,2	1	0	0	1	2	2 %
0,3	2	2	1	0	5	5 %
0,4	0	2	2	0	4	4 %
0,5	3	0	3	2	8	8 %
0,6	2	1	3	1	7	7 %
0,7	0	4	0	2	6	6 %
≥0,8	14	20	18	11	63	65 %

5.10.5. Zeitliche Korrelation von Hyperthyreose und endokriner Orbitopathie

Bei 58 Patienten (44 %) unseres Untersuchungsguts traten Hyperthyreose und endokrine Orbitopathie gleichzeitig auf, bei 37 Patienten (28 %) ging die Hyperthyreose voraus, bei 11 Patienten (8 %) trat die endokrine Orbitopathie vor der Hyperthyreose auf, wogegen bei 5 Patienten (4 %) die endokrine Orbitopathie bisher ohne Hyperthyreose und bei 20 Patienten (15 %) die Hyperthyreose ohne endokrine Orbitopathie verlief (vgl.Abb.22). Der maximale Zeitabstand vom Auftreten der Hyperthyreose bis zum Auftreten von Zeichen endokriner Orbitopathie beträgt in unserem Untersuchungsgut 5 Jahre. Ging die endokrine Orbitopathie voraus, dauerte es maximal 3 Jahre bis zum Eintritt der Hyperthyreose. Von den 5 Patienten mit endokriner Orbitopathie ohne Hyperthyreose überblicken wir bei 1 Patienten eine Beobachtungszeit von 5 bis 6 Jahren, bei den anderen sind es noch keine 2 Jahre.

Abb.22: Zeitliches Auftreten von diffuser Hyperthyreose und endokriner Orbitopathie (n=131). Anteil der Patienten in Prozent, Anzahl in Klammern.



5.11. DERMATOPATHIE-ZEICHEN ZUM ZEITPUNKT DER NACHUNTERSUCHUNG

22 Patienten (16 %) unseres Untersuchungsguts hatten Dermatopathie-Zeichen. Entsprechend der Einteilung in vier Schweregrade waren ausschließlich die Stufen I und II vertreten. 21 Patienten hatten die Dermatopathie-Zeichen prätibial am Unterschenkel, nur ein Patient zeigte Rötung mit leichten Infiltrationen an beiden Unterarmen.

Schweregrad	Dermatopathie-Zeichen am Unterschenkel			Summe	
	rechts	links	beidseitig	Pat.	%
Stufe I	2	2	12	16	12
Stufe II	2	1	2	5	4
Stufe III	0	0	0	0	0
Stufe IV	0	0	0	0	0

Tab.18: Dermatopathie-Zeichen am Unterschenkel zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. In Anzahl der Patienten (n=135).

Wie sich aus Tabelle 19 ergibt, beträgt der Anteil von Basedow-Patienten mit Dermatopathie-Zeichen bei einer Erkrankungsdauer bis unter 2 Jahren 10 %, steigt im Zeitabschnitt 2 bis unter 5 Jahre auf 18 % an, erreicht dann bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 5 bis unter 10 Jahren mit 21 % seinen höchsten Anteil und macht von 10 Jahren an aufwärts noch 16 % aus.

Schweregrad	Erkrankungsdauer in Jahren			
	< 2	2 bis < 5	5 bis < 10	≥ 10
Stufe I	2	4	5	5
Stufe II	1	3	2	0
Zusammen	3(10%)	7(18%)	7(21%)	5(16%)

Tab.19: Dermatopathie-Zeichen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer. In Anzahl der Patienten.

5.12. ANTIKÖRPER BEI BASEDOW-KRANKEN ZUM ZEITPUNKT DER NACHUNTERSUCHUNG

Mikrosomale Antikörper mit einem Titer von 1 : 100 bis 1 : 409 600 waren in unserem Untersuchungsgut bei 35 (53 %) von 66 erfaßten Patienten nachweisbar. Die höchsten mikrosomalen Antikörpertiter (1 : 409 600) hatten zwei Patienten in hyperthyreotem Zustand.
Mit zunehmender Erkrankungsdauer nimmt der Anteil von Patienten mit nachweisbaren mikrosomalen Antikörpertitern zu: Wie sich aus Tabelle 20 ergibt, hatten Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis unter 2 Jahre zu 31 % nachweisbare mikrosomale Antikörpertiter, von 2 bis unter 5 Jahre zu 44 %, von 5 bis unter 10 Jahre zu 57 % und von 10 Jahren an aufwärts zu 79 %.
Von 48 untersuchten thyreostatisch behandelten Patienten hatten 23 (48 %) nachweisbare mikrosomale Antikörpertiter, gegenüber 10 (71 %) von 14 untersuchten strumaresezierten Patienten. Dabei fällt auf, daß 7 von 8 strumaresezierten Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren an aufwärts nachweisbare mikrosomale Antikörpertiter hatten.
Antikörper gegen Thyreoglobulin mit einem Titer von 1:100 bis 1:1 638 400 waren bei 10 (14 %) von 70 untersuchten Patienten nachweisbar.
Unterteilt in die einzelnen Therapieverfahren konnten bei 8 (15 %) von 53 thyreostatisch behandelten, bei 2 (15 %) von 13 strumaresezierten und bei keinem von 4 radiojodbehandelten Patienten Antikörper gegen Thyreoglobulin nachgewiesen werden. Alle Behandlungsverfahren zusammengefaßt ergab bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter 2 Jahren in 1/13 der Fälle Thyreoglobulin-Antikörpertiter; ihr Anteil stieg mit zunehmender Erkrankungsdauer an und betrug 1/4 im Zeitabschnitt von 10 Jahren an aufwärts. (Siehe Tabelle 21)

Tab.20: Mikrosomale Antikörper bei thyreostatisch behandelten (Th), strumaresezierten (Op) und radiojodbehandelten Patienten (J) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. In Anzahl der Patienten (n=66).

Mikrosomaler Antikörper--Titer	Erkrankungsdauer in Jahre											
	< 2			2 bis < 5			5 bis < 10			≥ 10		
	Th	Op	J	Th	Op	J	Th	Op	J	Th	Op	J
1:100	0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	1	0
1:400	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	3	0
1:1600	2	0	0	2	0	0	2	1	0	2	0	1
1:6400	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
1:25600	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	0
1:102400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1:409600	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
1:1638400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alle Pat.mit Titer Nachweis abs.	3	0	1	8	0	0	9	3	0	3	7	1
%	27	-	50	47	-	0	60	50	-	60	88	100
kein Titer	8	0	1	9	0	1	6	3	0	2	1	0
n =	11	0	2	17	0	1	15	6	0	5	8	1
positive Titer für Th+Op+J	31 %*			44 %			57 %			79 %*		

*Differenz statistisch signifikant mit $p < 0{,}05$ im χ^2-Test.

Tab.21: Antikörper gegen Thyreoglobulin bei thyreostatisch behandelten (Th), strumaresezierten (Op) und radiojodbehandelten Patienten (J) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. In Anzahl der Patienten (n=70).

Thyreoglobulin-Antikörper-Titer	Erkrankungsdauer in Jahre											
	< 2			2 bis < 5			5 bis < 10			≥ 10		
	Th	Op	J	Th	Op	J	Th	Op	J	Th	Op	J
1:100	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0
1:400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:1600	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:6400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
1:25600	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
1:102400	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
1:409600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1:1638400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
alle Pat.mit Titer Nachweis abs.	1	0	0	2	0	0	4	0	0	1	2	0
%	9	-	0	11	-	0	27	0	-	13	33	0
kein Titer	10	0	2	17	0	1	11	7	0	7	4	1
n =	11	0	2	19	0	1	15	7	0	8	6	1
positive Titer für Th+Op+J	8 %*			10 %			18 %			20 %*		

*Differenz statistisch nicht signifikant mit $p \gg 0{,}05$ im χ^2-Test.

5.13. THERAPEUTISCHE MASSNAHMEN

5.13.1. Die thyreostatische Behandlung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen 55 Patienten (40%) Thyreostatika und Schilddrüsenhormonpräparate ein, 4 Patienten (3 %) nur Thyreostatika, 31 Patienten (23 %) nur Schilddrüsenhormonpräparate und 46 Patienten (34 %) weder Thyreostatika noch Schilddrüsenhormonpräparate. Greift man die Gruppe der 37 strumaresezierten Patienten heraus, so erhielten 12 Patienten (32 %) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Thyreostatika; unter ihnen 4 Patienten, bei denen die Strumaresektion seit über 10 Jahren zurückliegt.
Der Anteil aller Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Thyreostatika mehr einnahmen, betrug im Beobachtungszeitraum bis unter 2 Jahre 25 %, von 2 bis unter 5 Jahre 47 %, von 5 bis unter 10 Jahre 79 % und stagnierte bei 80 % in der Beobachtungszeit von 10 Jahren und länger.
Von 48 Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren und darüber erhielten 22 Patienten (46 %) bis zu 18 Monate lang Thyreostatika, 11 Patienten (23 %) über 18 bis zu 36 Monate und 15 Patienten (31 %) länger als 36 Monate.

5.13.2. Substitution mit Schilddrüsenhormonpräparaten

Schilddrüsenhormonpräparate nahmen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 84 Patienten (62 %) ein, davon 45 Patienten L-Thyroxin und 39 Patienten ein T_3/T_4-Kombinationspräparat. Von 69 Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 5 Jahren erhielten 49 Patienten (71 %) eine Schilddrüsenhormonsubstitution, in der Zeit von 5 Jahren und darüber waren es 35 (53 %) von 66 Patienten.
Untersucht man in der Gruppe der strumaresezierten Patienten den Zusammenhang von Strumagröße und Hormonsubstitution, so findet man - wie Tabelle 22 zeigt - bei

9 von 11 Patienten mit reiner Schilddrüsenhormonsubstitution die Strumagröße 0 gegenüber nur 3 von 13 Patienten ohne Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten.

Medikamentenstatus	Strumagröße			
	0	I	II	III
keine Medikamente	3	5	5	0
nur Schilddrüsenhormonpräparate	9	2	0	0
Thyreostatika und Schilddrüsenhormonpräparate	4	4	2	0
nur Thyreostatika	3	0	0	0

Tab.22: Strumagröße bei 37 strumaresezierten Patienten mit und ohne Schilddrüsenmedikamente. In Anzahl der Patienten.

5.13.3.Die Behandlung der kardiovaskulären Symptomatik

44 Patienten (33 %) unseres Krankenguts litten an einer Herzinsuffizienz; davon waren 24 Patienten (18 %) zum Zeitpunkt der Untersuchung digitalisiert.
10 Patienten (7 %) nahmen Propranolol ein. Pulsfrequenzen von über 96 pro Minute wurden unter Propranolol nicht beobachtet. Von den 10 Patienten unter Propranolol hatten 4 einen normalen Blutdruck, 3 eine leichte, einer eine mittelgradige und 2 eine schwere arterielle Hypertonie.

5.13.4. Die Behandlung der endokrinen Orbitopathie

Therapeutische Maßnahmen im Verlauf der endokrinen Orbitopathie bestanden bei 42 Patienten (32 %) in der Gabe von Prednisonäquivalenten, bei 10 Patienten (7 %) zusätzlich mit Azathioprin und ein Patient erhielt allein Azathioprin (vgl. Abb.23 und 24).
Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung hatten 14 Patien-

ten Prednisonäquivalente in einer Dosierung zwischen 2,5 und 20 mg/die verordnet. Die Behandlungsdauer mit Prednisonäquivalenten betrug bis zu 24 Monate, im Schnitt 10 Monate.

11 Patienten (8 %) erhielten 1 bis 24 Monate lang Azathioprin. Wegen spärlicher Angaben in den Krankengeschichten konnte nicht mehr festgestellt werden, in wieweit die Therapie mit Azathioprin und Prednisonäquivalenten zu einer Besserung des Beschwerdebilds der endokrinen Orbitopathie geführt haben.

Abb.23: Gesamtdauer der Therapie mit Prednisonäquivalenten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. (n=38)

o = Patienten mit Prednisonäquivalenten

[o] = Patienten mit Prednisonäquivalenten und Azathioprin

[ ] = Patient mit Azathioprin

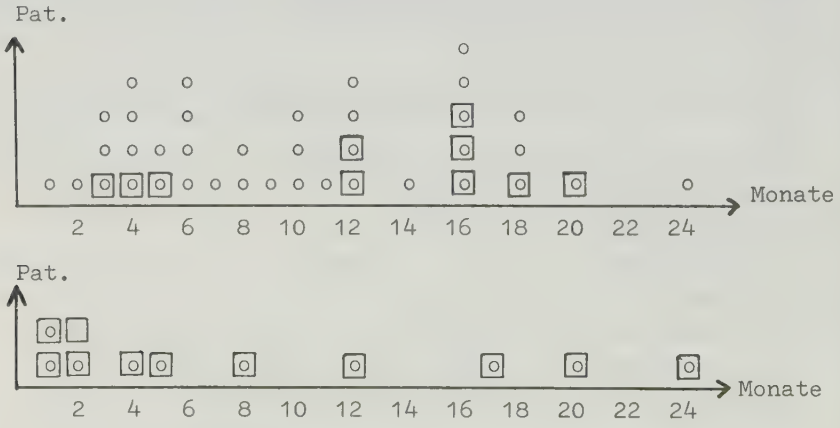
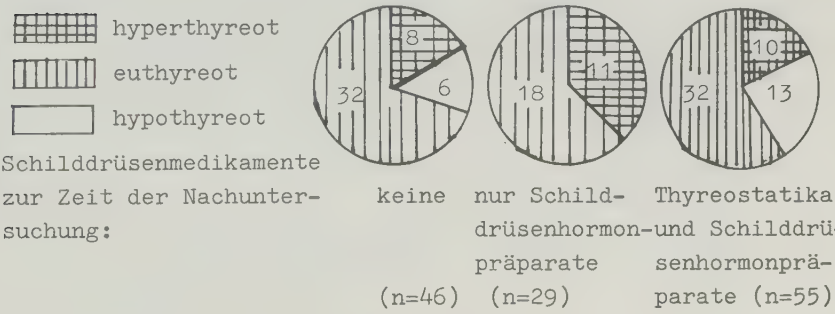


Abb.24: Gesamtdauer der Azathioprintherapie bis zur Nachuntersuchung. (n=11)

5.14. THYREOSTATISCHE BEHANDLUNG UND SCHILDDRÜSENHORMON-ABHÄNGIGER STOFFWECHSELZUSTAND

32 (70 %) von 46 Patienten ohne Schilddrüsenmedikamente zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung befanden sich in euthyreotem, 8 Patienten (17 %) in hyperthyreotem und 6 Patienten (13 %) in hypothyreotem Zustand.
Von den 29 Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nur Schilddrüsenhormonpräparate einnahmen, waren 18 Patienten (62 %) in euthyreotem und 11 Patienten (38 %) in hyperthyreotem Zustand.
32 (58 %) von 55 Patienten, die bei der Untersuchung unter dem Einfluß von Thyreostatika und Schilddrüsenhormonpräparaten standen, wiesen euthyreote, 10 Patienten (18 %) hyperthyreote und 13 Patienten (24 %) hypothyreote periphere Hormonkonzentrationen auf (vgl. Abb.25).

Abb.25: Schilddrüsenmedikamente und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. In Anzahl der Patienten.



75 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer bis unter 2 Jahre standen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung unter der Therapie von Thyreostatika mit Schilddrüsenhormonpräparaten; ihr Anteil sank zunächst auf 54 % bei einer Erkrankungsdauer von 2 bis unter 5 Jahre, dann auf 21 % von 5 bis unter 10 Jahre und stagnierte bei einer Erkran-

Tab.23: Schilddrüsenmedikamente und Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in Bezug zum schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand. III = hyperthyreot, II = euthyreot, I = hypothyreot

Medikamentenstatus	Erkrankungsdauer (Jahre)																				
	< 2 n=28					2 bis < 5 n=39					5 bis < 10 n=33					≥ 10 n=30				
	III	II	I	Summe Pat	%	III	II	I	Summe Pat	%	III	II	I	Summe Pat	%	III	II	I	Summe Pat	%
keine Medikamente	0	4	1	5	18	2	7	1	10	26	4	10	1	15	45	2	11	3	16	53
nur Schilddrüsenhormonpräparate	1	1	0	2	7	2	6	0	8	21	5	6	0	11	33	3	5	0	8	27
Schilddrüsenhormonpräparate und Thyreostatika	1	12	8	21	75	5	15	1	21	54	2	4	1	7	21	2	1	3	6	20

kungsdauer von 10 Jahren an aufwärts bei 20 %.
Wie aus Tabelle 23 weiter ersichtlich, nahmen von den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren an aufwärts 16 Patienten (53 %) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine Schilddrüsenmedikamente ein; von diesen befanden sich jedoch nur 11 Patienten (37 %) in euthyreotem Zustand.
Setzt man den schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustand in Beziehung zur therapiefreien Zeit, das heißt die Zeit, welche die Applikation der jeweiligen Therapieform zurückliegt, so findet man von den thyreostatisch behandelten Patienten mit einer therapiefreien Zeit von 2 Jahren und darüber 30 Patienten (71 %) in euthyreotem, 9 Patienten (21 %) in hyperthyreotem und 3 Patienten (7 %) in hypothyreotem Zustand (vgl. Tab.24). Von 28 Patienten mit mindestens 2 Jahre zurückliegender Strumaresektion waren 6 Patienten (21 %) in hyperthyreotem Zustand. Bei 4 dieser 6 hyperthyreoten Patienten lag die Operation schon 10 Jahre und länger zurück.

Tab.24: Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand von den Patienten, bei denen die Applikation der betreffenden Therapieform mindestens 2 Jahre zurückliegt.Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Zustand	Therapieform						alle	
	T		Op		J		abs.	%
hyperthyreot	9	21%	6	21%	0	(0%)	15	21
euthyreot	30	33; 79%	20	22; 79%	2	3 (100%)	58	79
hypothyreot	3		2		1			
Pat.zusammen	42		28		3		73	100

T = Patienten nach thyreostatischer Therapie
Op= Patienten nach Strumaresektion
J = Patienten nach Radiojodtherapie

Tab.25: Schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in Bezug zur therapiefreien Zeit und zur Behandlungsmethode. (n=92)
T = Patienten nach thyreostatischer Therapie
Op= Patienten nach Strumaresektion
J = Patienten nach Radiojodtherapie

therapiefreie Zeit	Zustand								
	euthyreot			hyperthyreot			hypothyreot		
	T	Op	J	T	Op	J	T	Op	J
bis unter 2 Jahre	6	1	4	4	0	0	0	4	0
2 bis unter 5 Jahre	18	4	1	5	1	0	1	1	1
5 bis unter 10 Jahre	11	8	0	3	1	0	2	0	0
10 Jahre und mehr	1	8	1	1	4	0	0	1	0
Summen: (n=92)	36	21	6	13	6	0	3	6	1
	63	68,4%		19	20,6%		10	10,8%	
Summe von über 2 Jahre: (n=73)	30	20	2	9	6	0	3	2	1
	52	71,2%		15	20,5%		6	8,2%	

In Tabelle 26 wurde das Ergebnis des TRH-Tests bei den 42 Patienten mit mindestens 2 Jahre zurückliegender thyreostatischer Therapie untersucht. Dabei fand sich bei den 9 Patienten mit einem Hyperthyreose-Rezidiv zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 5 Patienten ein negativer TRH-Test (kein TSH-Anstieg nach Stimulation mit 400 mcg synthetischem TRH), bei 3 Patienten ein fraglich positiver TRH-Test ($0 <$ TSH-Anstieg $<$ zweifach) und bei 1 Patienten ein positiver TRH-Test (TSH-Anstieg $\geq$ zweifach). Demgegenüber wiesen 22 von 30 Patienten in euthyreotem Zustand einen positiven TRH-Test auf. Ein Patient in hypothyreotem Zustand hatte bereits einen TSH-Basalwert von über 50 mcE/ml, sodaß nach Stimulation kein TSH-Anstieg mehr erfaßt werden konnte und demzufolge der TRH-Test negativ ausfiel.
Insgesamt hatten von den Patienten mit mindestens 2 Jahre zurückliegender thyreostatischer Therapie 24 % einen negativen, 17 % einen fraglich positiven und 59 % einen positiven TRH-Test.

Tab.26: TRH-Test und schilddrüsenhormonabhängiger Stoffwechselzustand bei Patienten mit mindestens 2 Jahre zurückliegender thyreostatischer Therapie. (n=42)

Zustand	TRH-Test positiv		fraglich positiv		negativ	
	Pat.	%	Pat.	%	Pat.	%
hyperthyreot	1	2	3	7	5	12
euthyreot	22	52	4	10	4	10
hypothyreot	2	5	0	0	1	2
Zusammen:	25	59	7	17	10	24
Rezidivhäufigkeit:	4,0 %		42,9 %		50,0 %	

5.15. REZIDIVHÄUFIGKEIT

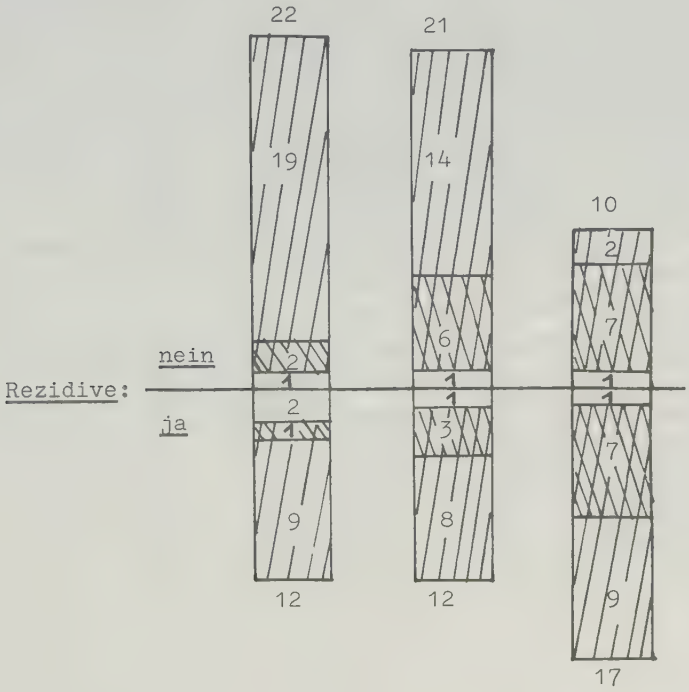
Definiert man nun die Rezidivhäufigkeit als Quotient der Anzahl von hyperthyreoten Patienten mit einer therapiefreien Zeit von mindestens 2 Jahren zur Summe aller Patienten mit einer therapiefreien Zeit von mindestens 2 Jahren , das Ganze mit 100 multipliziert, so erhält man für den Zeitpunkt der Nachuntersuchung insgesamt eine Rezidivhäufigkeit von 21,4 %.
Aufgeschlüsselt nach dem Ergebnis des TRH-Tests (Tab.26) ergibt sich eine Rezidivhäufigkeit von 4 % bei positivem TRH-Test, eine Rezidivhäufigkeit von 42,9 % bei fraglich positivem und von 50 % bei negativem TRH-Test.
Rezidive des M.Basedow im Sinne einer subjektiv wahrgenommenen Verschlechterung der Hyperthyreose, welche nach Beendigung einer Therapieform eine erneute Behandlung vor der Nachsorgeuntersuchung erforderlich machte, wurden anamnestisch erfragt. Von 94 Patienten mit einer Krankheitsdauer von 2 Jahren an aufwärts gaben 41 Patienten (44 %) mindestens ein Rezidiv an (vgl.Abb.26). Dabei fällt in der Beobachtungszeit von 10 Jahren und darüber mit 63 % (17 von 27 Patienten) eine besonders hohe Rezidivquote auf.
Aufgeschlüsselt nach Therapieformen gaben 26 (43 %) von 61 thyreostatisch behandelten, 11 (42 %) von 26 strumareszierten und 4 (57 %) von 7 radiojodbehandelten Patienten mindestens ein Rezidiv an.

Abb.26: Anamnestisch ermittelte Rezidivhäufigkeit und Dauer der Erkrankung. Differenziert nach Therapieformen; bei Applikation mehrerer Therapieformen wurde die Präferenz Radiojodtherapie vor Strumaresektion, Strumaresektion vor thyreostatischer Therapie gesetzt. In Anzahl der Patienten.

thyreostatisch behandelte Patienten (n=61)

strumaresezierte Patienten (n=26)

radiojodbehandelte Patienten (n=7)



Dauer der Erkrankung (Jahre): 2 bis < 5 5 bis < 10 ≥ 10

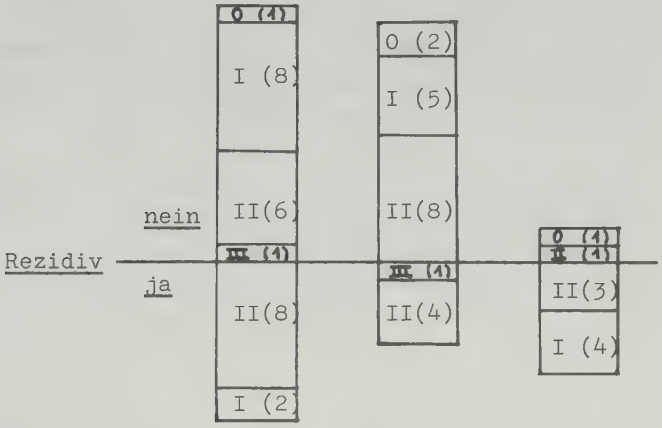
In Tabelle 27 wurde das Zusammentreffen von anamnestisch erfaßten Rezidiven und Antikörpertitern untersucht. Dabei fanden sich bei 15 (65 %) von 23 Patienten mit Rezidiven positive mikrosomale Antikörpertiter, gegenüber 13 (54 %) von 24 Patienten mit positiven mikrosomalen Antikörpertitern bei bisher nicht aufgetretenen Rezidiven. Thyreoglobulin-Antikörper hatten 4 (17 %) von 24 Patienten mit anamnestisch erfaßten Rezidiven und 5 (19 %) von 26 Patienten ohne Rezidive.

Tab.27: Antikörpertiter und anamnestisch erfaßte Rezidive im Verlauf des M.Basedow. In Anzahl der Patienten.
ø = kein Rezidiv, + = Rezidiv
MAK = mikrosomale Antikörper
TAK = Thyreoglobulin-Antikörper

Antikörpertiter	Dauer der Erkrankung (Jahre)											
	2 bis < 5				5 bis < 10				≥ 10			
	MAK		TAK		MAK		TAK		MAK		TAK	
	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø	+	ø
keiner	2	6	5	9	5	4	8	9	1	1	7	3
1:100	0	2	0	1	1	2	1	2	0	1	0	0
1:400	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
1:1600	1	1	0	0	0	1	0	0	4	0	0	0
1:6400	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
1:25600	0	1	0	0	2	1	0	1	2	0	0	0
1:102400	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
1:409600	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
1:1638400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Wie Abbildung 27 zeigt, gaben von den thyreostatisch behandelten Patienten mit Strumagröße 0 keiner ein Rezidiv an; dagegen berichteten 6 (32 %) von 19 Patienten mit Strumagröße I und 15 (50 %) von 30 Patienten mit Strumagröße II von mindestens einem Rezidiv.

Abb.27: Anamnestisch erfaßte Rezidive und Strumagröße zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei thyreostatisch behandelten Patienten.
0,I,II,III = Strumagrößen
Anzahl der Patienten in Klammern (n=55)



Bildet man nun auf der Grundlage von Tabelle 11 (siehe Seite 38) für thyreostatisch behandelte Patienten jeder Strumagröße einen Quotienten aus den zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hyperthyreoten Patienten zur Summe aus hyperthyreoten, euthyreoten und hypothyreoten Patienten, so ergibt sich für Träger der Strumagröße 0 ein Rezidivanteil von 1/5 (20,0 %), für Strumagröße I 2/23 (8,7 %), für Strumagröße II 16/50 (32,0 %) und für Strumagröße III 2/4 (50,0 %).

6. DISKUSSION

6.1. REZIDIVE IM VERLAUF DES M.BASEDOW

Nach übereinstimmenden Angaben aus der Literatur treten Rezidive nach thyreostatischer Behandlung am häufigsten in der Zeit bis 12 Monate nach Absetzen der Medikamente auf (44, 66, 86, 116, 133, 136). Hershman et al.(66) ermittelten, daß 70 % der Rückfälle sich innerhalb des ersten Jahres nach Absetzen der Therapie ereigneten. So erscheint es sinnvoll, Rezidive erst bei Patienten ab einer mindestens zweijährigen Therapiepause zu erfassen und zwar als Quotient der hyperthyreoten zur Summe aller Patienten. Für das eigene Krankengut ergibt sich somit eine Rezidivhäufigkeit von 21,4 % zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

Vergleiche mit Rezidivquoten in der Literatur sind nur bedingt möglich, da der Begriff 'Rezidiv' verschieden interpretiert wird. Einige Autoren bezeichnen jede Verschlechterung des Krankheitsbilds nach Absetzen der Therapie als Rezidiv, andere fassen eine Verschlechterung des Krankheitsbilds, die unmittelbar im Anschluß an das Absetzen einer thyreostatischen Therapie erfolgt, lediglich als Exazerbation der noch nicht ausreichend behandelten Krankheit auf (73, 123). Unterschiedlich lang sind auch die angegebenen Zeiten für die thyreostatische Mindestbehandlungsdauer, ab der Rezidive erfaßt werden: sie schwankt zwischen 6 und 24 Monaten (9, 30, 45, 52, 73). Erschwerend tritt hinzu, daß oftmals Angaben über den Beobachtungszeitraum, für den Rezidive ermittelt wurden, völlig fehlen.

Bei anamnestischer Erfassung von Rezidiven im Sinne einer subjektiv wahrgenommenen Verschlechterung des Krankheitsbilds, welche eine erneute Behandlung erforderlich machte, gaben in unserem eigenen Untersuchungsgut 44 % der Patienten mit einer Krankheitsdauer von über zwei Jahren mindestens ein Rezidiv an. Daß dabei die Rezidivhäufig-

keit in der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren sogar 63 % beträgt, mag neben dem chronischen Verlauf der Erkrankung auch durch die Selektion des Krankenguts mitbedingt sein: Patienten, die sich seit Jahren beschwerdefrei fühlen, sind weniger geneigt, sich einer Nachsorgeuntersuchung zu stellen. Der teilweise chronisch--schubweise Verlauf des M.Basedow wird dadurch unterstrichen, daß 21 % der seit über 2 Jahren therapiefreien Patienten bei der Nachsorgeuntersuchung in hyperthyreotem Zustand waren.

Rehn (109) bezifferte im Jahre 1911 den Anteil spontaner Heilungen und Besserungen bei Basedow-Kranken mit 45 %. Dieser Prozentsatz liegt auffallend nahe an den ermittelten Heilungsquoten nach thyreostatischer Therapie. Hershman et al.(66) fanden, daß 54 % von 176 Patienten zwischen 6 und 20 Jahren nach Absetzen der Thyreostatika rezidivfrei geblieben waren. Reveno und Rosenbaum (112) untersuchten 167 Patienten zwischen 4 und 19 Jahren nach Behandlungsabschluß: 96 Patienten (57 %) waren noch rezidivfrei. Solomon et al.(133) beobachteten 101 Patienten, von denen 4 Jahre nach Absetzen der Thyreostatika noch 56 % euthyreot waren. Durch eine zweite und dritte thyreostatische Behandlung konnten sie die Remissionsrate auf 70 % steigern. Trotter (141) verfolgte 157 thyreostatisch behandelte Basedow-Patienten. Bei der Kontrolluntersuchung waren 70 Patienten (45%) rezidivfrei geblieben, davon 56 Patienten schon seit 10 Jahren und länger.

Auf der Suche nach Kriterien zur Beurteilung der Prognose fanden einige Autoren die Abnahme der Strumagröße als ein prognostisch günstiges Zeichen (66, 117, 133). Solomon et al.(133) ermittelten eine 67-prozentige Remissionsrate, wenn die Schilddrüsengröße unter Thyreostatika abnahm, gegenüber einer nur 31-prozentigen Remissionsrate bei gleichbleibender Schilddrüsengröße. In unserem eigenen Untersuchungsgut gaben von den thyreostatisch behandelten Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 2 Jahren aufwärts kein Träger der Strumagröße 0 (n=4), jedoch 32 % der Pa-

tienten mit Strumagröße I (n=19) und jeweils 50 % der Patienten mit Strumagröße II (n=30) und III (n=2) ein Rezidiv an. Nach Angaben aus der Literatur spielt auch die Konsistenz der Struma bei der Beurteilung der Prognose eine Rolle: Knotige Strumen weisen eine höhere Rezidivneigung auf und erfordern eine längere Behandlungsdauer als diffuse (9, 61, 78, 112, 116).
Mikrosomale Antikörper waren in unserem Untersuchungsgut bei 53 % der Patienten und Thyreoglobulin-Antikörper bei 14 % der Patienten nachweisbar. In der Literatur wird das Vorkommen von Antikörpern bei M.Basedow je nach Art und Anzahl der benutzten Verfahren in 36 bis 89 % der Fälle angegeben (7, 33, 43, 56, 68, 69, 92, 95, 114, 142). Ihr Nachweis läßt nach einer Untersuchung von Irvine et al.(77) keine Prognose des Krankheitsverlaufs zu. Lediglich bei hohen Antikörpertitern nach Strumaresektion stellten sie häufiger eine postoperative Hyperthyreose fest. Diese Beobachtung blieb einerseits nicht unbestritten (98), wurde aber andererseits durch Studien von Blagg und Einhorn (13, 28, 107) ergänzt, die bei hypothyreoten Zuständen nach Radiojodbehandlung gegenüber euthyreoten Patienten deutlich erhöhte Antikörpertiter gegen Thyreoglobulin nachweisen konnten. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit positiver mikrosomaler Antikörper bei Patienten mit und ohne anamnestische Rezidive bestand in unserem Untersuchungsgut nicht ($p > 0,5$).
Schließlich betonen verschiedene Untersucher die Aussagekraft des Suppressionstests zur Beurteilung der Prognose (23, 37, 50, 51, 52, 90). Hales et al.(52) ermittelten innerhalb einer sechs bis dreißigmonatigen Beobachtungsdauer eine 50-prozentige Rezidivhäufigkeit, wenn die Radiojodaufnahme bei thyreostatischer Therapie durch Gabe von Thyroxin nicht supprimierbar war, eine 27-prozentige Rezidivneigung, wenn die Radiojodaufnahme bei thyreostatischer Therapie nicht abfiel, jedoch mit Thyroxin supprimierbar war, und eine nur 4-prozentige Rezidivneigung, wenn die Radiojodaufnahme unter thyreostatischer Therapie

deutlich abfiel.
Entsprechend der Formulierung zu Beginn des Abschnitts beträgt in unserem Untersuchungsgut die Rezidivhäufigkeit bei negativem TRH-Test (n=10) 50,0 %, bei fraglich positivem TRH-Test (n=7) 42,9 % und bei positivem TRH-Test (n=25) 4,0 %.
Cassidy (23) fand bei 2 bis 7 Jahre anhaltender Rezidivfreiheit eine durchschnittliche Radiojodaufnahme in 24 Stunden von 23 % gegenüber 58 % bei Patienten, die rezidivierten. Von McLarty und McGill (90) wird vorgeschlagen, nach sechsmonatiger thyreostatischer Behandlung einen Suppressionstest durchzuführen und zu entscheiden, ob weiterhin Thyreostatika erforderlich sind. Fällt der Suppressionstest nach zwölfmonatiger Thyreostatikabehandlung immer noch negativ aus, sei eine Radiojodtherapie oder Strumaresektion angebracht. Ob allerdings nach Strumaresektion bessere Behandlungsergebnisse zu erreichen sind als durch thyreostatische Therapie, muß angezweifelt werden. In unserem Untersuchungsgut wurden anamnestische Rezidive nach thyreostatischer Therapie (43 %) und nach subtotaler Thyreoidektomie (42 %) annähernd gleich häufig angegeben. Auch bei der Feststellung des schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustands zum Untersuchungszeitpunkt ergaben sich keine Unterschiede: 21 % der strumaresezierten wie 21 % der thyreostatisch behandelten Patienten mit einer therapiefreien Zeit von mindestens 2 Jahren befanden sich in hyperthyreotem Zustand. Als Nachteil ist beim Operationsverfahren mit einer nicht zu vernachlässigenden Späthypothyreoserate zu rechnen. In unserem Krankengut befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 18 % der strumaresezierten Patienten gegenüber 6 % der Patienten mit abgeschlossener thyreostatischer Therapie in hypothyreotem Zustand. Die Angaben in der Literatur über Späthypothyreoseraten nach subtotaler Thyreoidektomie schwanken erheblich. Hedley et al.(60) untersuchten 146 Basedow-Patienten zwischen 2 und 21 Jahren (Durchschnitt: 9,3 Jahre) nach subtotaler Thyreoidektomie:

80 Patienten (55 %) waren euthyreot, 6 Patienten (4 %) hyperthyreot und 53 Patienten (36 %) hypothyreot. 7 Patienten ergaben ein zweideutiges Ergebnis. Cassidy (22) ermittelte 5 Jahre nach der Operation eine Hypothyreoserate von 39 %. Nach einer Zusammenstellung von Roy et al. (118) waren zwischen 2 und 9 Jahre (Durchschnitt: 5 Jahre) nach subtotaler Thyreoidektomie von 84 Basedow-Kranken 71 Patienten (85 %) euthyreot, 9 Patienten (11 %) hyperthyreot und 4 Patienten (5 %) hypothyreot.

Bei durchgeführter postoperativer Schilddrüsenhormonsubstitution fand sich in unserem Untersuchungsgut ein Überwiegen von Strumagröße 0 gegenüber Überwiegen der Größen I und II bei Patienten ohne Schilddrüsenhormonsubstitution. In diesem Zusammenhang ist eine Untersuchung von Steiner et al.(135) interessant, die ermittelten, daß 39 % der Patienten die eingeleitete Hormonsubstitution eigenmächtig absetzten.

In einer vergleichenden Studie fanden Nofal et al.(98) nach Radiojodtherapie höhere Hypothyreoseraten als nach subtotaler Thyreoidektomie: Innerhalb der ersten 10 Jahre nach Behandlung wurden 70 % der radiojodbehandelten und 43 % der operierten Patienten hypothyreot. Andere Autoren fanden 10 Jahre nach Radiojodapplikation lediglich Hypothyreoseraten zwischen 15 und 43 % (27, 47, 156).

Bei den ebenfalls stark auseinanderliegenden Hypothyreoseraten nach Radiojodtherapie dürften die unterschiedlich applizierten Dosen eine Rolle spielen. Nach fraktioniert durchgeführter Radiojodbehandlung liegen im allgemeinen bessere Behandlungsergebnisse vor als nach Einzeittherapie (26, 39, 111).

Die Hypothese, daß beispielsweise ein physisches Trauma einen Autoimmunprozeß auslösen könne, wird gestützt durch Befunde, die kurz nach Radiojodapplikation einen Titeranstieg der mikrosomalen Antikörper, Thyreoglobulin-Antikörper, sowie von LATS feststellten (28, 102, 107). Ob in diesem Zusammenhang Beobachtungen zu werten sind, die nach Radiojodtherapie oder Strumaresektion in 3 bis 15 %

Autor	Therapie-form	Zahl der Patienten	Hyper-thyreose	Eu-thyreose	Hypo-thyreose	nicht klassifizierbar
1) Hedley et al. (60)	Op	146	4 %	55 %	36 %	5 %
2) Cassidy (22)	Op	100	-	-	39 %	-
"	T	-	-	70 %	-	-
3) Roy et al. (118)	Op	84	11 %	85 %	5 %	-
4) Nofal et al. (98)	J	848	-	-	70 %	-
"	Op	121	-	-	43 %	-
5) Dunn et al. (27)	J	201	-	44 %	43 %	13 %
6) Green et al. (47)	J	-	-	-	29 %	-
"	Op	-	-	-	6 %	-
7) Werner et al. (156)	J	525	-	-	15 %	-
8) Clark et al. (26)	J	628	0,5%	83 %	17 %	-
9) Fridrich et al. (39)	J	85	6 %	93 %	1 %	-
10) Reinwein et al. (111)	J	310	3 %	95 %	2 %	-
11) Eigene	J	3	0 %	67 %	33 %	-
"	Op	28	21 %	71 %	7 %	-
"	T	42	21 %	71 %	7 %	-

Tab.28: Zusammenstellung von Behandlungsergebnissen nach mindestens zweijähriger Pause der betreffenden Therapieform. (Op=Strumaresektion, T=thyreostatische Therapie, J=Radiojodbehandlung)

der Fälle von einem neu aufgetretenen Exophthalmus berichten (11, 26, 57, 70, 71, 97), oder ob es sich dabei um den spontanen Verlauf des M.Basedow handelt, muß dahingestellt bleiben.

6.2. ZUR ENDOKRINEN ORBITOPATHIE

Zeichen endokriner Orbitopathie fanden Vigier (148) in 78 % und Hamilton et al.(57) in 73 % der Fälle. In unserem Untersuchungsgut boten 85 % der Patienten Zeichen endokriner Orbitopathie. Dieser Befund, pathognomonisch für den M.Basedow, tritt somit häufiger auf als vielfach angenommen. Dabei ist zu beachten, daß in Berichten mit nicht so häufig ermittelten Augenzeichen neben dem M.Basedow meist auch andere Hyperthyreoseformen miterfaßt wurden (73).

Doppelbilder entstehen durch den Verlust des binokularen Zusammenwirkens als Folge von Augenmuskelparesen, die insbesondere den M.rectus superior, den M.obliquus inferior und die Mm.externi betreffen. Daraus resultiert in erster Linie eine Heberschwäche mit erschwertem Seitwärtsblick. Dies wird durch Abbildung 21 unterstrichen, in der die Häufigkeit wahrgenommener Doppelbilder in den einzelnen Blickrichtungen wiedergegeben ist.

Von den 50 Patienten (37 %) unseres Untersuchungsguts mit ausgeprägtem Exophthalmus bestanden bei 9 Patienten (7 %) Seitendifferenzen der Hertel-Werte von 3 mm und darüber. In Fällen von einseitigem Exophthalmus sind differentialdiagnostisch Orbitatumoren, retrobulbäre Entzündungen (Phlegmone, Thrombophlebitis), Gefäßprozesse (Varicosis der Orbitalvenen, Aneurysmata) und Systemerkrankungen (Phakomatosen) mit in Erwägung zu ziehen (105).

Die größte gemessene Seitendifferenz bei 75 gesunden Probanden wird von Hamilton et al.(57) mit 1,25 mm angegeben. Aufschlußreich ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Rundle und Wilson (119): sie fanden, daß über 80 % der Orbitatumoren Seitenunterschiede von über 6 mm verursachten, während Seitenunterschiede bei M.Basedow höch-

stens bis zu 6 mm betrugen. Dies steht in Übereinstimmung mit unserem Untersuchungsergebnis, wonach als höchste gemessene Seitendifferenz in einem Fall 6 mm gemessen wurden. Weitere Autoren geben die maximalen Seitenunterschiede des Exophthalmus im Rahmen endokriner Orbitopathie zwischen 2,5 und 5 mm an (55, 57, 120).
In der Therapie der endokrinen Orbitopathie ist die Wirksamkeit des Azathioprins nicht unangefochten (20), ein Abfall des Thyreoglobulin-Antikörpertiters unter Azathioprin konnte jedoch gesichert werden (20). Als Indikationen zur Steroidtherapie werden Visusverlust, starke Protrusio und Augenmuskellähmungen angeführt (17). An anderer Stelle gelten bereits schmerzhaftes Fremdkörpergefühl und ausgeprägte Photophobie als Indikation (105). Man nimmt an, daß unter der Steroidtherapie die Lymphozyten an der Stimulation der Fibrozyten zur Bildung von Hyaluronsäure gehindert werden (130). So haben verschiedene Autoren eine deutliche Besserung der Augensymptomatik unter Steroidtherapie beschrieben (17, 41, 106, 154). Dabei konnte eine Besserung umso eher erzielt werden, je kürzer das Intervall zwischen Manifestation der Augensymptome und Therapiebeginn war (72).

6.3. INTERPRETATION KLINISCHER BEFUNDE UND SEKUNDÄRER SCHILDDRÜSENFUNKTIONSPARAMETER

Zur Klärung der Frage, welche Bedeutung den klinischen Symptomen für die Diagnostik zukommt, haben die Arbeitsgruppen um Börner (14) und Laubinger (83) euthyreote und hyperthyreote Probanden miteinander verglichen. Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen insbesondere hinsichtlich 'Schwitzen', 'Gewichtsabnahme' und 'Durchfall', welches in der Gruppe der hyperthyreoten Probanden mehr als doppelt so häufig vorkam. Dagegen zweifelten die Autoren die Aussagekraft der 'Nervosität', mit der nach Angaben aus der Literatur in 65 bis 96 % die Anamnese einer Schilddrüsenüberfunktion beginnt (14, 38, 83, 99, 148), stark an, weil dieses Symptom auch bei 79 % (14) bzw.

86 % (83) euthyreoter Probanden vorgefunden wurde. Nach Laubinger et al.(83) verspürten 58 % der Patienten in hyperthyreotem Zustand 'Herzklopfen', jedoch auch 45 % euthyreoter Patienten; ferner hatten 55 % der Patienten in hyperthyreotem Zustand 'Haarausfall', aber auch 33 % der euthyreoten Patienten.

Vergleicht man in unserem Untersuchungsgut die Häufigkeit klinischer Symptome zu Beginn des M.Basedow mit der Häufigkeit zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, das heißt während oder nach der Therapie, so finden sich 'Durchfall' mit einem Abfall von 29 auf 5 % und 'Gewichtsabnahme' von 75 auf 7 % im Verlauf der Erkrankung weit seltener als zu Beginn. Dieser Befund wird durch die Beobachtung ergänzt, daß sich bei der Untersuchung 96 Patienten (72 %) in einem guten Ernährungszustand befanden, im übrigen aber rund fünfmal häufiger Adipositas (24 %) als Magerkeit (5 %) aufwiesen.

'Haarausfall' verschwand in der Zeit vom Ausbruch des M.Basedow bis zur Nachsorgeuntersuchung bei zwei Drittel aller Patienten, nahm aber mit zunehmender Erkrankungsdauer wieder signifikant zu. Als Ursache hierfür muß neben der Reduzierung des Haarwachstums mit zunehmendem Alter als Noxe eine Beteiligung von Autoantikörpern in Erwägung gezogen werden, welche durch Befall der Haarwurzelscheide die mitotische Aktivität des Haarfollikels unterbinden können.

'Nervosität' verschwand vom Ausbruch des M.Basedow bis zur Nachuntersuchung bei einem Drittel der davon Betroffenen und nur noch halb so viele klagten über unruhigen Schlaf. Der Anteil von Patienten, die bei der Nachuntersuchung über 'Herzklopfen' klagten, stieg von 48 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer unter 2 Jahre auf 69 % der Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren und darüber. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß Börner et al.(14) bei 75 % der hyperthyreoten gegenüber 6 % der schilddrüsengesunden Probanden Blutdruckamplituden von über 60 mmHg fanden. In unserem Untersu-

chungsgut wurde bei insgesamt 64 % der Patienten eine Blutdruckamplitude von 60 mmHg an aufwärts festgestellt. Eine Tachykardie, in unserem Krankengut bei 35 % der Patienten in hyperthyreotem Zustand diagnostiziert, wurde von anderen Untersuchern sogar in über 60 % der Patienten in hyperthyreotem Zustand gefunden (14, 83). Jedoch waren umgekehrt 59 % der tachykarden Patienten in hyperthyreotem Zustand. Daraus folgt: Eine Tachykardie läßt eine Hyperthyreose vermuten, ein normaler Puls schließt eine Hyperthyreose nicht aus.

Die Messung der Achillessehnen-Relaxationszeit lieferte bei unserem Patientengut kein eindeutiges Ergebnis zur Beurteilung des schilddrüsenhormonabhängigen Stoffwechselzustands: Rund 4/5 der Patienten in hyperthyreotem Zustand hatten normale Werte. Andere Untersucher konnten der Achillessehnen-Relaxationszeit teilweise eine erheblich größere Aussagekraft beimessen. Dabei spielt vermutlich die Auswahl des Patientenguts eine Rolle, wobei ein Patientengut, das aus Schilddrüsengesunden, Hypothyreosen und Hyperthyreosen besteht, eindeutigere Ergebnisse erwarten läßt. So fanden Bansi et al.(101)in 85 % der Hypothyreosen verlängerte ASR-Zeiten (>350 msec) und in 56 % der Hyperthyreosen verkürzte ASR-Zeiten (<220 msec mit Grenzbereich von 220 bis 260 msec). Reinfrank et al.(110) legten den ASR-Normbereich zwischen 255 und 380 msec fest; in diesem Bereich lagen 98,6 % der Euthyreosen. 100 % der Hypothyreosen wiesen verlängerte ASR-Zeiten auf (>380msec) und 94,3 % der Hyperthyreosen hatten verkürzte ASR-Zeiten (<255 msec).

Aus den ermittelten Serumcholesterinwerten unseres Patientenkollektivs kann nur ein sehr weit gefaßter Schluß gezogen werden: Erniedrigte Cholesterinspiegel lassen den Verdacht einer Schilddrüsenüberfunktion aufkommen, normale Cholesterinspiegel schließen eine Schilddrüsenüberfunktion nicht aus, und bei erhöhten Cholesterinspiegeln ist eine Schilddrüsenüberfunktion wenig wahrscheinlich.

6.4. ÜBER DIE WIRKUNG VON PROTIRELIN BEI GESUNDEN UND BASEDOW-KRANKEN

Ein TSH-Anstieg ist bereits 5 Minuten nach Gabe von 50 mcg TRH feststellbar (53) und nimmt bis zu einer Menge von 400 mcg zu; mit höheren TRH-Gaben kann kein größerer TSH-Anstieg mehr provoziert werden (8, 132). In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen darüber, wie lange nach Stimulation mit Protirelin der TSH-Spitzenwert erreicht ist; sie bewegen sich zwischen 15 und 30 Minuten, wobei mehrere Arbeitsgruppen bei der überwiegenden Mehrzahl ihrer Probanden den maximalen TSH-Anstieg nach 20 Minuten sicherten (53, 103, 104).
Nach Gabe von 400 mcg Protirelin kommt es bei normaler Regulation des Hypophysen-Schilddrüsen-Systems zu einem deutlichen (zwei-bis achtfachen) Anstieg des Serum-TSH--Ausgangswerts (15, 74). Sekundär über die TSH-Stimulation bewirkt Protirelin einen Anstieg der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse, sowie einen Anstieg an freiem, nicht eiweißgebundenem Thyroxin im Serum (74).
Warum im Rahmen des M.Basedow auch bei euthyreoter Lage negative TRH-Testergebnisse resultieren können, konnte bisher nicht geklärt werden. Hartmann et al.(59) sprechen von einer 5 bis 27 Wochen dauernden zeitlichen Dissoziation zwischen der Normalisierung peripherer Schilddrüsenfunktionsparametern und dem Wiedereintreten der TSH-Sekretion.Vagenakis et al.(145) stellten nach Absetzen einer supprimierenden Schilddrüsenhormonbehandlung bei euthyreoten Probanden eine herabgesetzte Hypophysenfunktion mit verminderten TSH-Reserven fest. Auch Harada et al.(57) vermuten, daß die Verarmung der Hypophyse an TSH während des hyperthyreoten Zustands die Ursache für das Nichtansprechen auf TRH ist. Die Arbeitsgruppe um Toft (139) verglich das erwähnte Phänomen mit der Latenz, welche die Achse Hypophyse-Nebenniere nach Suppression durch Kortikosteroide braucht, um sich wieder zu normalisieren (46). Diesen Erklärungsversuchen steht jedoch

der Befund negativer TRH-Testergebnisse bei Fällen von euthyreoter endokriner Orbitopathie entgegen (64, 103, 138), sowie die Beobachtung lebenslang persistierender negativer TRH-Tests. Schließlich hat man auch bei 20 % eines Patientenkollektivs aus euthyreoten Strumen (36) und bei 5 % schilddrüsengesunder Probanden (8) einen negativen TRH-Test gefunden.

6.5. ZUR BESTIMMUNG DER SCHILDDRÜSENFUNKTIONSPARAMETER

Die Meßgenauigkeit der T_3 -und T_4-RIA wurde von Surks et al.(137) mittels 8 bis 10 Bestimmungen desselben Serums in drei verschiedenen Assays untersucht. Dabei wichen die Werte im Schnitt um 5,8 % voneinander ab. Die Arbeitsgruppe um Hesch (65) fand bei Mehrfachbestimmungen für den T_3-RIA eine Treffsicherheit von über 95 %.
Neben dem Meßverfahren selbst kann das Ergebnis der Schilddrüsenhormonbestimmung durch weitere Faktoren beeinflußt werden: Erhöhte Östrogenspiegel in der Schwangerschaft oder bei Einnahme von Kontrazeptiva vermehren die Bindungskapazität des Serums für Schilddrüsenhormone. Dies führt zu einer vermehrten Bindung des vorhandenen Schilddrüsenhormons und somit zu einem Absinken des freien Hormonspiegels. Gegenregulatorisch wird daraufhin die Schilddrüsenhormonproduktion gesteigert, wobei der Schilddrüsenhormonspiegel ansteigt (65). Der Einfluß von Ovulationshemmern wird jedoch durch die zunehmende Verordnung von Präparaten mit niedrigem Östrogengehalt geringer (32).
Im Gegensatz hierzu resultieren bei Eiweißmangelsyndromen, dekompensierter Leberzirrhose oder schweren konsumierenden Erkrankungen eher niedrige Trijodthyroninspiegel (18).
Zu radioimmunologischen Fehlbestimmungen kann es ferner bei Anwesenheit hormonbindender Immunglobuline kommen (24, 62, 134, 157). Je nach Trennungsverfahren werden zu hohe (Doppelantikörpermethode) oder zu niedrige Werte (Trennung mit Aktivkohle) gemessen. Diese Fehlermöglichkeit kann dadurch ausgeschaltet werden, daß die zu be-

stimmenden Hormone vorher aus dem Serum extrahiert und dann erst gemessen werden.
Tageszeitlich bedingte Schwankungen der T_3 -und T_4-Werte sind nicht bekannt (137). Dagegen fanden Herrmann et al. (63) an 368 euthyreoten, zwischen 3 Monate und 92 Jahre alten Probanden einen kontinuierlichen Abfall der T_3-Konzentration mit zunehmendem Alter. Sie ermittelten für die Zeit nach der Pubertät eine jährliche Abfallquote von 0,5 ng/dl. Dieser Befund wurde von der Arbeitsgruppe um Vosberg (149) bestätigt. Deshalb hat man in jüngster Zeit die Aufstellung eines altersabhängigen T_3-Normogramms gefordert (93). Im Gegensatz zu den T_3-Werten ändert sich die basale TSH-Serumkonzentration mit zunehmendem Alter nicht (149).
Ein Vergleich der TSH-Basalwerte mit anderen Laboratorien ist nur bedingt möglich, da es für h-TSH keine Richtigkeitsseren (primäre Standards) im strengen Sinne gibt. Die Angaben über den Normbereich für basales TSH bewegen sich somit zwischen 0,6 mcIE/ml und 10 mcIE/ml, je nach Methode und Labor (8, 33, 36, 67, 100). Quantitative Aussagen über die Höhe des TSH-Anstiegs sind nach Köbberling et al.(79) mit Vorsicht zu bewerten. Bei 5 Versuchspersonen führten sie fünfmal in mehrtägigen Abständen einen TRH-Test durch und ermittelten dabei eine intraindividuelle Streuung des TSH-Anstiegs von im Durchschnitt 68 %.
Der TRH-Test hat heute seinen festen Platz in der Schilddrüsendiagnostik, nicht zuletzt deshalb, weil er von quantitativen und qualitativen Veränderungen der Transportproteine unberührt bleibt und eine sich abzeichnende hypothyreote Lage durch den sogenannten 'Lupeneffekt'(94), das heißt durch eine vor dem peripheren Schilddrüsenhormonabfall faßbare übermäßige TSH-Stimulierbarkeit, zuerst anzeigt (101, 144, 146).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 136 Patienten mit M.Basedow wurde eine klinische Nachsorgeuntersuchung unter besonderer Berücksichtigung der endokrinen Orbitopathie durchgeführt. Es ergaben sich folgende Befunde:

a) Der M.Basedow manifestiert sich gehäuft im 3. und 4. Dezennium. Das weibliche Geschlecht überwiegt im Verhältnis 4,9 : 1. In der Verwandtschaft der Basedow-Kranken sind bei 21 % weitere Erkrankungen an M.Basedow, bei 41 % Strumen und bei 19 % chronische Polyarthritis bekannt.
Im Verlauf des M.Basedow wurden 125 Patienten (92 %) thyreostatisch behandelt, 37 Patienten (27 %) einer subtotalen Thyreoidektomie unterzogen und 7 Patienten (5 %) erhielten eine Radiojodtherapie. Bei der Nachsorgeuntersuchung befanden sich 63 % des Patientenkollektivs in euthyreotem, 22 % in hyperthyreotem und 15 % in hypothyreotem Zustand.

b) Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung klagten 60 % des Patientenkollektivs über Herzklopfen, 53 % über Nervosität und 43 % über vermehrtes Schwitzen. Bei Ausbruch des M.Basedow fielen in 75 % aller Fälle eine Gewichtsabnahme auf, bei der Nachsorgeuntersuchung dagegen nur noch in 7 % aller Fälle, sodaß die Basedow-Kranken unter und nach Therapie eher zu Adipositas (24 %) als zu Magerkeit (5 %) tendierten. Auch 'Durchfall' trat bei Krankheitsausbruch (29 %) wesentlich häufiger auf als zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (5%).

c) 64 % der Basedow-Kranken hatten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Blutdruckamplitude von 60 mmHg und mehr und 13 % eine Tachykardie. 59 % der tachykarden Patienten befanden sich bei der Nachuntersuchung in hyperthyreotem Zustand.

d) Schwirren, bei der Nachuntersuchung über 27 % der diffusen und 27 % der knotigen Strumen zu auskultieren, war bei einer Erkrankungsdauer von unter 2 Jahren in rund der Hälfte der Fälle wahrzunehmen und wurde mit zunehmender Erkrankungsdauer seltener. Schwirren trat in 45 % bei hyperthyreotem, in 44 % bei hypothyreotem, sowie in 18 % bei euthyreotem Zustand auf.

e) 20 % der Basedow-Kranken mit einer über zehnjährigen Erkrankungsdauer befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in thyreostatischer Behandlung; 57 % waren in diesem Beobachtungszeitraum in euthyreotem, 23 % in hyperthyreotem und 20 % in hypothyreotem Zustand.
An klinischen Beschwerden äußerten in diesem Beobachtungszeitraum 69 % Herzklopfen, 56 % fühlten sich nervös, 47 % klagten über vermehrtes Schwitzen und 31 % über Haarausfall.
Von der Gruppe der Patienten mit einer über zweijährigen therapiefreien Zeit waren bei der Untersuchung 71 % in euthyreotem, 21 % in hyperthyreotem und 8 % in hypothyreotem Zustand.
44 % der Basedow-Kranken mit einer Krankheitsdauer von 2 Jahren an aufwärts gaben im bisherigen Verlauf Rezidive an.

f) In der Gruppe der strumaresezierten Patienten wiesen 9 von 11 Patienten mit durchgeführter Schilddrüsenhormonsubstitution die Strumagröße 0 auf, gegenüber Strumagröße 0 bei nur 3 von 13 Patienten ohne Schilddrüsenhormonsubstitution.

g) 85 % der Basedow-Kranken hatten Zeichen endokriner Orbitopathie, die sich der Häufigkeit nach in Photophobie, Tränenträufeln, konjunktivalen Injektionen, Lidödemen und Fremdkörpergefühl äußerten.
37 % hatten einen Exophthalmus, und 26 % nahmen - bevorzugt in seitlichen und nach oben weisenden Richtungen - Doppelbilder wahr.

h) 16 % der Basedow-Kranken boten Dermatopathiezeichen. Weitere Hinweise für eine Beteiligung des Immunsystems beim M.Basedow ergaben sich aus dem Vorkommen von mikrosomalen Antikörpern in 53 % und Antikörper gegen Thyreoglobulin in 14 % der Fälle.

Aus dem chronischen Verlauf der Basedowschen Erkrankung begründet sich die Forderung nach regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten.

8. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ADAMS,D.D.: Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves' disease. Brit.Med.J.1, 1015-1019 (1965).

2. ADAMS,D.D.: The presence of an abnormal thyroid stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J.Clin. Endocr.18, 699-711 (1958).

3. ADAMS,D.D., F.N.Fastier, J.B.Howie, T.H.Kennedy, J.A.Kilpatrick and D.H.Stewart: Stimulation of the human thyroid by infusions of plasma containing LATS Protector. J.Clin.Endocr.39, 826-832 (1974).

4. ADAMS,D.D. and T.H.Kennedy: Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralization by an extract of thyroid gland. J.Clin. Endocr.27, 173-177 (1967).

5. ADAMS,D.D. and T.H.Kennedy: Evidence to suggest that LATS protector stimulates the human thyroid gland. J.Clin.Endocr. 33, 47-51 (1971).

6. ALEXANDER, W.D., J.Crooks, D.A.Koutras, E.J.Wayne, J.R.Anderson and R.B.Goudie: Association of thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. Brit.Med.J.1, 843-847 (1961).

7. ANDERSON,J.W., W.M.McConahey, D.Alarcon-Segovia, R.F.Emslander and K.G.Wakim: Diagnostic value of thyroid antibodies. J.Clin. Endocr.27, 937-944 (1967).

8. ANDERSON,M.S., C.Y.Bowers, A.J.Kastin, D.S. Schalch, A.V.Schally, P.J.Synder, R.D. Utiger, J.F.Wilber and A.J.Wise: Synthetic thyrotropin-releasing hormone. A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. New Engl.J.Med.285, 1279-1283 (1971).

9. ASPENSTRÖM,G.: Late results with prophylthiouracil treatment of hyperthyroidism in a goiter region. Acta med.Scand.147, 63-70 (1953).

10. BANSI,H.W. und E.Hübner: Die Messung der Achillessehnenreflexzeit als Routinetest in der Schilddrüsendiagnostik. Verh.dtsch.Ges. inn.Med.72, 440-444 (1966).

11. BARTELS,E.C.: Post-thyroidectomy myxodema after preoperative use of antithyroid drugs. J.Clin.Endocr.13, 95-106 (1953).

12. BINSWANGER,J., H.Studer und F.Wyss: Der Ablauf der Sehnenreflexe bei Funktionsstörungen der Schilddrüse. Helv.med.Acta 28, 482-486 (1961).

13. BLAGG,C.R. and M.B.Leeds: Antibodies to thyroglobulin in patients with thyrotoxicosis treated with radioactive iodine. Lancet 2, 1364-1366 (1960).

14. BÖRNER,W., M.Lautsch und E.Moll: Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen. Bedeutung der Anamnese und der klinischen Symptomatik. Med.Welt 16, 18-25 (1965).

15. BOWERS,C.Y., A.V.Schally, W.D.Hawley, C.Gual and A.Parlow: Effect of thyrotropin-releasing factor in man. J.Clin.Endocr.28, 978-982 (1968).

16. BRODY,J.I. and S.Greenberg: Lymphocyte dysfunction in thyrotoxicosis. J.Clin.Endocr.35, 574-579 (1972).

17. BROWN,J., J.W.Coburn, R.A.Wigod, J.M.Hiss and T. Dowling: Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves' disease. Amer.J.Med.34, 768-795 (1963).

18. BURGER,A., P.Nicod, P.Suter, M.B.Vallotton, A. Vagenakis and L.Braverman: Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. Lancet 1, 653-655 (1976).

19. BURNET,F.M.: The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge Univ.Press, London 1959.

20. BURROW,G.N., M.S.Mitchell, R.O.Howard and L.B. Morrow: Immunosuppressive therapy for the eye changes of Graves' disease. J.Clin. Endocr.31, 307-311 (1970).

21. CARNEIRO,L., K.J.Dorrington and D.S.Munro: Relation between long-acting thyroid stimulator and thyroid function in thyrotoxicosis.

Lancet 2, 878-880 (1966).

22. CASSIDY,C.E.: The treatment for hyperthyroidism. Medical clinics of North America 46, 1201-1212 (1962).

23. CASSIDY,C.E.: Use of a thyroid suppression test as a guide to prognosis of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. J.Clin. Endocr.25, 155-156 (1965).

24. CHOPRA,I.J., C.J.Nelson, D.H.Solomon and G.N. Beall: Production of antibodies specifically binding triiodothyronine and thyroxine. J.Clin.Endocr.32, 299-308 (1971).

25. CHOPRA,I.J., D.H.Solomon, D.E.Johnson, U.Chopra and D.A.Fisher: Dissociation of serum LATS content and thyroid suppressibility during treatment of hyperthyroidism. J.Clin.Endocr.30, 524-528 (1970).

26. CLARK,D.E. and J.H.Rule: Radioactive iodine or surgery in treatment of hyperthyroidism. J.A.M.A.159, 995-997 (1955).

27. DUNN,J.T. and E.M.Chapman: Rising incidence of hypothyroidism after radioactive-iodine therapy in thyrotoxicosis. New Engl.J. Med.271, 1037-1042 (1964).

28. EINHORN,J., A.Fagraeus andJ.Jonsson: Thyroid antibodies after ^{131}J-treatment for hyperthyroidism. J.Clin.Endocr.25, 1218-1224 (1965).

29. EMRICH,D.: Die Pathophysiologie der Hyperthyreose. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.76, 781-788 (1970).

30. EMRICH,D.: Therapie der Hyperthyreose. Therapiewoche 26, 4899-4902 (1976).

31. EMRICH,D. und F.Marongiu: Die Registrierung des Achillessehnenreflexes als diagnostisches Hilfsmittel bei Schilddrüsenerkrankungen. Dtsch.med.Wschr.91, 101-106 (1966).

32. EMRICH,D., U.Schulz, R.-D.Hesch, A.v.z.Mühlen, H.-P. Breuel, M.R.Nowrousian, R.Kattermann und H.Luig: Bedeutung und Treffsicherheit verschiedener Parameter der Schilddrüsenfunktion in der Praxis. Dtsch.med.Wschr. 98, 2169-2174 (1973).

33. EVANS,A.W.H., J.C.Woodrow, C.D.M.McDougall, A.R. Chew and R.W.Evans: Antibodies in the families of thyrotoxic patients. Lancet 1, 636-641 (1967).

34. FARID,N.R., R.E.Munro, V.V.Row and R.Volpé: Peripheral thymus-dependent (t) lymphocytes in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. New Engl.J.Med.288, 1313-1317 (1973).

35. FARID,N.R., C.v.Westarp, V.V.Row and R.Volpé: Studies of cell-mediated immunity (CMI) in relatives of patients with Graves' disease. J.Clin.Endocr.39, 779-784 (1974).

36. FLEISCHER,H., R.Burgus, W.Vale, T.Dunn and R. Guillemin: Preliminary observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing factor on plasma thyrotropin levels in man. J.Clin.Endocr.31, 109-112 (1970).

37. FOLDENAUER,A. und P.Böhm: Über die Dauer medikamentöser Hyperthyreosebehandlung. Dtsch. med.Wschr.97, 604-606 (1972).

38. FONIO,A.: Der genuine Basedow und die Hyperthyreosen und ihre Behandlung. Med.Praxis. Sammlg. f.ärztl.Fortbildg. Darmstadt1951.

39. FRIDRICH ,R. und A.Walser: Zur fraktionierten Radiojodbehandlung der Thyreotoxicose. Schweiz.med.Wschr.95, 413-416 (1965).

40. FUJITA,K., N.Yamada et al.: Clin.Pathol.(Japan)18, 213 (1970) (Abstract in japanisch). Zit. nach N.Amino, R.Hagen, N.Yamada, S. Refetoff, Clin.Endocr.5, 115 (1976).

41. GABRILOVE,J.L., A.S.Alvarez and J.Churg: Generalized and localized (pretibial) myseedema: effect of thyroid analogues and adrenal glucocorticoids. J.Clin.Endocr. 20, 825-832 (1960).

42. GALVAN,G. und F.Maier: Die Bestimmung der Achillessehnenreflexzeit. Med.Welt 28, 1272-1275 (1977).

43. GILLICH,K.H., H.L.Krüskemper, W.Beisenherz und H. Hundeshagen: Die Bedeutung der Bestimmung

von Schilddrüsenautoantikörpertitern für die medikamentöse Therapie der Hyperthyreose. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.74, 520-522 (1968).

44. GOODWIN,J.F., H.Steinberg and A.Wilson: Long-term therapy of thyrotoxicosis with thiouracil compounds. Brit.med.J.1, 422-425 (1954).

45. GRABENER,E.: Über die Ätiologie, Symptomatologie sowie die konservativen und operativen Behandlungsergebnisse bei 334 Hyperthyreotikern. Internist(Berl.)1, 385-389 (1960).

46. GRABER,A.L., R.L.Ney, W.E.Nicholson, D.P.Island and G.W.Liddle: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. J.Clin.Endocr.25, 11-16 (1965).

47. GREEN,M. and G.M.Wilson: Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131. With special reference to development of hypothyroidism. Brit.med.J.1, 1005-1010 (1964).

48. GÜNTHER,O.: Der Thymus als primäres Immunitätsorgan. Dtsch.med.Wschr.89, 987-990 (1964).

49. GUNN,A., W.Michie and W.J.Irvine: The thymus in thyroid disease. Lancet 2, 776-778 (1964).

50. HACKENBERG,K., G.Cohnen, H.Wiermann, D.Reinwein und A.v.z.Mühlen: T-Lymphozyten, TRH-Test und Suppressionstest bei thyreostatisch behandelten Hypothyreosen. Verh. dtsch.Ges.inn.Med.81, 1555-1558 (1975).

51. HACKENBERG,K., K.R.Schneider und D.Reinwein: Über die Supprimierbarkeit der Schilddrüse während der medikamentösen Hyperthyreose-behandlung. Dtsch.med.Wschr.97, 1264-1266 (1972).

52. HALES,J., J.Stiel, T.Reeve, T.Heap and J.Myhill: Prediction of the long-term results of antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. J.Clin.Endocr.29, 998-1001 (1969).

53. HALL,R.,J.Amos, R.Garry and R.L.Buxton: Thyroid-stimulating hormone response to synthetic thyrotrophin releasing hormone in man. Brit.med.J.2, 274-277 (1970).

54. HALL,R.,J.Amos and B.J.Ormston: Radioimmunoassay of human serum thyrotrophin. Brit.med.J.1, 582-585 (1971).

55. HALL,R., E.Storey and F.T.Farmer: Ophthalmic Graves' disease - clinical and laboratory features. Proc.roy.Soc.Med.61, 1305-1306 (1968).

56. HAMILTON,H.E., R.O.Schultz and E.L.Gowin: The endokrine eye lesion in hyperthyroidism. Arch.intern.Med.105, 675-685 (1960).

57. HARADA,A., A.Kojima, T.Tsukui, T.Onaya, T.Yamada, K.Ikejiri and Y.Yukimura: Pituitary unresponsiveness to thyrotropin-releasing hormone in thyrotoxic patients during chronic anti-thyroid drug therapy and in rats previously treated with excess thyroid hormone. J.Clin.Endocr.40, 942-

948 (1975).

58. HARTL,W., E.Genth and H.H.Waldeck: Autoimmunphänomene bei perniziöser Anämie und atrophischer Gastritis. Dtsch.med.Wschr.93, 641-652 (1968).

59. HARTMANN,K.P., U.Henderkott, G.Hör und P.Bottermann: Vergleichende Untersuchungen zum Verhalten der Schilddrüsenhormonspiegel und der TSH-Spiegel im TRH-Test im Verlauf experimenteller und thyreostatisch behandelter Hyperthyreosen. Verh.dtsch. Ges.inn.Med.81, 1559-1563 (1975).

60. HEDLEY,A.J., C.J.Flemming, M.I.Chesters, W.Michie and J.Crooks: Surgical treatment of thyrotoxicosis. Brit.med.J.1, 519-523 (1970).

61. HERNBERG,C.A. and B.A.Lamberg: Results obtained in Finland with long-term treatment of thyrotoxicosis with thyrostatic drugs. Acta endocr.(Kbh.) 24, 263-270 (1957).

62. HERRMANN,J., H.K.Kley, K.H.Rudorff, H.J.Kröll und H.L.Krüskemper: Radioimmunologische Fehlbestimmung von Thyroxin und Trijodthyronin bei Anwesenheit hormonbindender Autoantikörper im Serum. Dtsch.med.Wschr.101, 966-968 (1976).

63. HERRMANN,J., H.J.Rusche, H.J.Kröll, K.H.Rudorff und H.L.Krüskemper: Trijodthyronin: Abnahme der Sreumkonzentration mit zunehmendem Alter. Dtsch.med.Wschr.99, 2122-2124 (1974).

64. HESCH,R.D., M.Huefner, A.v.z.Mühlen and D.Emrich: Triiodothyronine levels in patients with euthyroid endocrine exophthalmos and during treatment of thyrotoxicosis. Acta endocr.(Kbh.) 75, 514-522 (1974).

65. HESCH,R.D., D.Emrich, A.v.z.Mühlen und H.P.Breuel: Der Aussagewert der radioimmunchemischen Bestimmung von Trijodthyronin und thyreotropem Hormon für die Schilddrüsendiagnostik in der Praxis. Dtsch.med.Wschr. 100, 805-812 (1975).

66. HERSHMAN,J.M., J.R.Givens, C.E.Cassidy and E.B. Astwood: Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. J.Clin.Endocr.26, 803-807 (1966).

67. HERSHMAN,J.M. and J.A.Pittman: Control of thyrotropin secretion in man. New Engl.J.Med. 285, 997-1006 (1971).

68. HJORT,T. and E.F.Mogensen: Thyroid auto-antibodies. Acta med.Scand.171, 289-299 (1962).

69. HORNUNG,G., G.Kanzler, J.-G.Rausch-Stroomann, E. Kuwert, W.Strötges und K.Reichel: Vorkommen von AK gegen Thyreoglobulin und Mikrosomenfraktion bei Schilddrüsenerkrankungen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med.74, 514-517 (1968).

70. HORST,W.: Strahlentherapie der Schilddrüsenerkrankungen mit Radiojod (J^{131}). Internist 1, 373-384 (1960).

71. HORSTER,F.A.: Tierexperimentelle und klinische Befunde zur Pathogenese und Klinik der endokrinen Ophthalmopathie. Habilitationsschrift. Düsseldorf 1965.

72. HORSTER,F.A.: Zur Pathophysiologie und Therapie der endokrinen Ophthalmopathie. Verh. dtsch.Ges.inn.Med.76, 771-781 (1970).

73. HORSTER,F.A., E.Klein, K.Oberdisse und D.Reinwein: Ergebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen. Dtsch.med.Wschr.9, 377-382 (1965).

74. HORSTER,F.A. und W.Wildmeister: Klinische Bedeutung des synthetischen TRH. Dtsch.med.Wschr. 96, 175-176 (1971).

75. IRVINE,W.J.: Immunologic Aspects of Pernicious Anemia. New Engl.J.Med.273, 432-438 (1965).

76. IRVINE,W.J.: Thyroid auto-immunity as a disorder of immunological tolerance. Quart.J.exp. Physiol.49, 324-337 (1964).

77. IRVINE,W.J., A.G.Macgregor and A.E.Stuart: The prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis. Lancet 2, 843-847 (1962).

78. IVERSEN,K.: Late results from continuous treatment of thyrotoxicosis with methylthiouracil. J.Clin.Endocr.11, 298-311 (1951).

79. KÖBBERLING,J., A.v.z.Mühlen, D.Emrich und R.D.

Hesch: Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem "Thyreotropin releasing factor"(TRF) bei unterschiedlicher Dosierung und Applikationsform. Verh.dtsch.Ges.inn. Med.77, 644-646 (1971).

80. KRISS,J.P., V.Pleshakon and J.R.Chien: Isolation and identification of the Long-Acting Thyroid Stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxoedema. J.Clin.Endocr.24, 1005-1028 (1964).

81. LAMBERT,E.H., L.O.Underdahl, S.Beckett and L.O. Mederos: A study of the ankle jerk in myxoedema. J.Clin.Endocr.11, 1186-1205 (1951).

82. LAMKI,L., V.V.Row and R.Volpé: Cell-mediated immunity in Graves' disease and in Hashimoto's Thyroiditis as shown by the demonstration of Migration Inhibition Factor (MIF). J.Clin.Endocr.36,358-364 (1973).

83. LAUBINGER,G., R.Günther, G.Genters und A.Kern: Schwierigkeiten bei der klinischen Beurteilung der Hyperthyreose. Verh.dtsch.Ges. inn.Med.71, 324-328 (1965).

84. MAHIEU,P. and R.Winand: Demonstration of delayed hypersensitivity to retrobulbar and thyroid tissues in human exophthalmos. J.Clin. Endocr.34, 1090-1092 (1972).

85. MARKSON,J.L. and J.M.Moore: Thyroid auto-antibodies in pernicious anaemia. Brit.med.J.2, 1352-1354 (1962).

86. MC CULLAGH,E.P. and C.E.Cassidy: Prophylthiouracil: 4-6 year follow-up of selected patients with Graves' disease. J.Clin.Endocr.13, 1507-1512 (1953).

87. MC KENZIE,J.M.: Neonatal Graves' disease. J.Clin. Endocr.24, 660-668 (1964).

88. MC KENZIE,J.M.: Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism. J.Clin.Endocr.21, 635-647 (1961).

89. MC KENZIE,J.M. and E.P.Mc Cullagh: Observations against a causal relationship between the Long-Acting Thyroid Stimulator and ophthalmopathy in Graves' disease. J. Clin.Endocr.28, 1177-1182 (1968).

90. MC LARTY,D. and P.Mc Gill: Treatment of thyrotoxicosis based on thyroidal suppressibility. Lancet 2, 681-684 (1967).

91. MILES,D.W. and J.Surveyor: Role of the ankle-jerk in the diagnosis and management of thyroid disease. Brit.Med.J.1, 158-161 (1965).

92. MORI,T. and J.P.Kriss: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J.Clin.Endocr.33, 688-698 (1971).

93. MÜHLEN,A.v.z. und R.D.Hesch: Zur Diagnostik der Überfunktion der Schilddrüse: In-vitro-Methoden. Therapiewoche 26, 4859-4862 (1976).

94. MÜHLEN,A.v.z., R.D.Hesch und J.Köbberling: Neuere Aspekte in der Schilddrüsendiagnostik. Dtsch.med.Wschr.99, 1504-1505 (1974).

95. MÜLLER,W., H.Uthgenannt, K.Schemmel und L.Weissbecker: Charakteristika der Antikörper - positiven Hyperthyreosen. Verh.dtsch. Ges.inn.Med.74, 517-519 (1968).

96. MUNRO,R.E., E.Lamki, V.V.Row and R.Volpé: Cell-mediated immunity in the exophthalmos of Graves' disease as demonstrated by the migration inhibition factor (MIF) test. J.Clin.Endocr.37, 286-292 (1973).

97. NAFFZIGER,H.C.: Pathologic changes in the orbit in progressive exophthalmos. Arch. Ophthal.9, 1-12 (1933).

98. NOFAL,M.M., W.H.Beierwaltes and M.E.Patno: Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I 131. J.A.M.A.197, 605-610 (1966).

99. OBERDISSE,K und E.Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse. Stuttgart 1967.

100. ODELL,W.D., R.D.Utiger and J.F.Wilber: Estimation of the secretion rate of thyrotropin in man. J.clin.Invest.46, 953-959 (1967).

101. ODELL,W.D., J.F.Wilber and W.E.Paul: Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. J. Clin.Endocr.25, 1179-1188 (1965).

102. O'GORMAN,P., J.S.Staffurth and M.R.Ballentyne: Antibody response to thyroid irradiation. J.Clin.Endocr.24, 1072-1075 (1964).

103. ORMSTON,B.J., R.Garry, R.J.Cryer and G.M.Besser: Thyrotrophin-releasing hormone as a thyroid-function test. Lancet 2, 10-14 (1971).

104. ORMSTON,B.J., J.R.Kilborn, R.Garry, J.Amos and R.Hall: Further observations on the effect of synthetic thyrotrophin-releasing hormone in man. Brit.med.J.2, 199-202 (1971).

105. PICKARDT,C.R., K.P.Boergen und H.G.Heinze: Endokrine Ophthalmopathie. Internist 15, 497-505 (1974).

106. PIMSTONE,B.L., R.Hoffenberg and E.Black: Parallel assays of thyrotrophin, Long-Acting Thyroid Stimulator and Exophthalmos-Producing Substance in endokrine exophthalmos and pretibial myxoedema. J. Clin.Endocr.24, 976-982 (1964).

107. PINCHERA,A., P.Liberti, E.Martino, G.F.Fenzi, L. Grasso, L.Rovis and L.Baschieri: Effects of antithyroid therapy on the Long-Acting Thyroid Stimulator and the antithyroglobulin antibodies. J.Clin.Endocr.29, 231-238 (1969).

108. PINCHERA,A., P.Liberti, R.de Santis, L.Grasso, E.Martino and L.Baschieri: Relationship between the Long-Acting Thyroid stimulator and circulating thyroid antibodies in Graves' disease. J.Clin.Endocr.27, 1758-1760 (1967).

109. REHN,L.: Die chirurgische Behandlung der Basedowschen Krankheit. Dtsch.med.Wschr.47,

2177-2183 (1911).

110. REINFRANK,R.F., R.P.Kaufman, H.J.Wetstone and J.A. Glennon: Observations of the Achilles Reflex Test. J.A.M.A.199, 1-4 (1967).

111. REINWEIN,D., H.Miss, F.A.Horster, H.Berger, E. Klein und K.Oberdisse: Spätergebnisse der fraktionierten Radiojodtherapie. Dtsch.med. Wschr.93, 2416-2420 (1968).

112. REVENO,W.S. and H.Rosenbaum: Observations on the use of antithyroid drugs. Ann.intern.Med. 60, 982-989 (1964).

113. ROBERTS,I.M., S.Whittingham and I.R.Mackay: Tolerance to an autoantigen-thyroglobulin. Antigen-binding lymphocytes in thymus and blood health and autoimmune disease. Lancet 2, 936-940 (1973).

114. ROITT,I.M. and D.Doniach: Human auto-immune thyroiditis: Serological studies. Lancet 2, 1027-1032 (1958).

115. ROITT,I.M., M.F.Greaves, G.Torrigiani, J.Brostoff and J.H.L.Playfair: The cellular basis of immunological responses. Lancet 2, 367-371 (1969).

116. ROMCKE,O., K.Kirkeby, E.Enger and E.Jespersen: Long-term results of neomercazole treatment in thyrotoxicosis. Acta chir.Scand.253, 182-186 (1960).

117. ROSE,E. and J.M.Shorey: Late results in the treat-

ment of thyrotoxicosis with goitrogenic compounds. J.Clin.Endocr.11, 597-601 (1951).

118. ROY,A.D., J.Allan and R.McG.Harden: A follow-up of thyrotoxic patients treated by partial thyroidectomy. Lancet 2, 684-688 (1967).

119. RUNDLE,F.F. and C.W.Wilson: Asymmetry of exophthalmos in orbital tumour and Graves' disease. Lancet 1, 51-52 (1945).

120. SATTLER,H.: Die Basedow'sche Krankheit. In: Graefe-Saemisch: Handbuch der gesamten Augenheilkunde. 2.Aufl., 9.Bd., Wilh.Engelmann Leipzig 1909.

121. SAXENA,K.M.: Inheritance of thyroglobulin antibody in thyrotoxic children. Lancet 1, 583 (1965).

122. SCHNEIDER,C.: Behandlung der Thyreotoxikose mit 131-Radiojod. Klinische und radiologische Ergebnisse an 1344 Patienten. Strahlentherapie 127, 63-86 (1965).

123. SCHWARZ,G. und D.Walther: Thyreostatische Langzeittherapie der Hyperthyreose. Verh.dtsch. Ges.inn.Med.76, 451-453 (1970).

124. SEIF,F.J.: LATS als Ursache der Hyperthyreose. Dtsch.med.Wschr.92, 147-152 (1967).

125. SEIF,F.J. und F.Heni: Zur Pathogenese des Morbus Basedow. Versuch einer immunologischen

Interpretation. Med.Welt 28, 509-514 (1977).

126. SHARPSTONE,P. and D.G.James: Pernicious anaemia and thyrotoxicosis in a family. Lancet 1, 246-248 (1965).

127. SHERMAN,L., M.Goldberg and F.C.Larson: The achilles reflex. A diagnostic test of thyroid dysfunction. Lancet 1, 243-245 (1963).

128. SHISHIBA,S., T.Shimizu, S.Yoshimura and K.Shizume: Direct evidence for human thyroidal stimulation by LATS-protector. J.Clin.Endocr. 36, 517-521 (1973).

129. SIMMONDS,M.: Über die anatomischen Befunde bei Morbus Basedowii. Dtsch.med.Wschr.37, 2164-2168 (1911).

130. SISSON,J.C., H.Kirchick and P.Kothary: Inhibition of glycosaminoglycans production in retrobulbar fibroblast cultures by ethacrynic acid and hydrocortisone. J.Clin. Endocr.38, 777-782 (1974).

131. SMITH,B.R. and R.Hall: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 2, 427-431 (1974).

132. SNYDER,P.J. and R.D.Utiger: Response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in normal man. J.Clin Endocr.34, 380-385 (1972).

133. SOLOMON,D.H., J.C.Beck, W.P.v.d.Laan and E.B.Astwood: Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. J.A.M.A.152, 201-

205 (1953).

134. STAEHELI,V., M.B.Vallotton and A.Burger: Detection of human anti-thyroxine and anti-triiodthyronine antibodies in different thyroid conditions. J.Clin.Endocr.41, 669-675 (1975).

135. STEINER,H., W.Sorg und G.Zimmermann: Strumarezidiv-Prophylaxe. Münch.med.Wschr.116, 1237-1242 (1974).

136. STIRRETT,R.L., D.W.Petit and P.Starr: Therapeutic studies in hyperthyroidism: Methylthiouracil. J.Clin.Endocr.12, 719-724 (1952).

137. SURKS,M.I., A.R.Schadlow and J.H.Oppenheimer: A new radioimmunoassy for plasma L-Triiodthyrounine: Measurements in thyroid disease and in patients maintained on hormonal replacement. J.clin.Invest.51, 3104-3113 (1972).

138. TENG,C.S. and P.B.Yeo: Ophthalmic Graves' disease: natural history and detailed thyroid function studies. Brit.med.J.1, 273-275 (1977).

139. TOFT,A.D., W.J.Irvine, W.M.Hunter, J.G.Ratcliffe and J.Seth: Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after ^{131}J-therapy for thyrotoxicosis. J.Clin Endocr.39, 607-609 (1974).

140. TORRIGIANI,G., D.Doniach and I.M.Roitt: Serum

thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. J.Clin.Endocr.29, 305-314 (1969).

141. TROTTER,W.R.: Treatment of thyrotoxicosis. Proc. Roy.Soc.Med.54, 869-871 (1961).

142. UTHGENANNT,H. und W.Müller: Die Laboratoriumsdiagnostik der Thyreoditis. Dtsch.med.Wschr. 93, 655-657 (1968).

143. UTHGENANNT,H., W.Müller und J.Weinreich: Über Häufigkeit und klinische Bedeutung von Autoantikörpern bei Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere bei der Hyperthyreose. Dtsch.med.Wschr.91, 437-443 (1966).

144. UTIGER,R.D.: Radioimmunoassy of human plasma thyrotropin. J.clin.Invest.44, 1277-1286 (1965).

145. VAGENAKIS,A.G., L.E.Braverman, F.Azizi, G.I.Portnay and S.H.Ingbar: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy. New Engl.J.Med.293, 681-684 (1975).

146. VAGENAKIS,A.G., B.Rapoport, F.Azizi, G.J.Portnay, L.E.Braverman and S.H.Ingbar: Hyperresponse to Thyrotropin-Releasing Hormone Accompanying Small Decreases in Serum Thyroid Hormone Concentrations. J.clin. Invest.54, 913-918 (1974).

147. VERSCHUER,O.v.: Genetik des Menschen. Urban und Schwarzenberg, München 1959. 236-238.

148. VIGIER,R.v.: Probleme der Hyperthyreosediagnostik.

Helv.med.Acta 31, 191-216 (1964).

149. VOSBERG,H., H.Wagner, K.Böckel und W.H.Hauss: Altersabhängige Veränderungen der Hypophysen-Schilddrüsen-Regulation. Akt. geront.6, 279-284 (1976).

150. WALL,J.R., B.F.Good and B.S.Hetzel: Long-acting thyroid stimulator in euthyroid relatives of thyrotoxic patients. Lancet 2, 1024-1026 (1969).

151. WASNICH,R.D., F.C.Grumet, R.O.Payne and J.P.Kriss: Graves' ophthalmopathy following external neck irradiation for nonthyroidal neoplastic disease. J.Clin.Endocr.37, 703-713 (1973).

152. WEISSBECKER,L., H.Uthgenannt, K.Schemmel, W.Müller, H.Heesen, W.Eickenbusch und W.Bindeballe: Long acting thyroid stimulator (LATS) bei Schilddrüsenerkrankungen und seine Beziehung zu den Schilddrüsenantikörpern. Schweiz.med.Wschr.97, 898-904 (1967).

153. WENZEL,K.W., H.Schlesener und W.Weise: Durch externe Schilddrüsenbestrahlung ausgelöste Hyperthyreose und endokrine Ophthalmopathie. Dtsch.med.Wschr.99, 2036-2039 (1974).

154. WERNER,S.C.: Prednisone in emergency treatment of malignant exophthalmos. Lancet 1, 1004-1007 (1966).

155. WERNER,S.C.: Classification of the Eye Changes

of Graves' Disease. J.Clin.Endocr.29, 982-984 (1969).

156. WERNER,S.C., B.Coelho and E.H.Quimby: Ten year results of I-131 therapy of hyperthyroidism. Bull.N.Y.Acad.Med.33, 783-806 (1957).

157. WU,S.Y. and W.L.Green: Triiodothyronine (T_3)-binding immunoglobulins in a euthyroid woman: effects on measurement of T_3 (RIA) and on T_3 turnover. J.Clin.Endocr. 42, 642-652 (1976).

Die Überlassung des Themas verdanke ich Herrn
Prof. Dr. Seif.

Herrn Dr. W. Scherbaum danke ich für seine Unterstützung. Sein reges Interesse und seine Anregungen bedeuteten eine wesentliche Förderung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner den Herren Juranek und Eichenseher von der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen für die Unterstützung bei der Programmierung und Durchführung der Berechnungen.

L E B E N S L A U F

Am 22. August 1946 wurde ich, Martin Hermann Buyer, als Sohn von Hermann Buyer und seiner Frau Martha, geb. Beutel, in Esslingen am Neckar geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Esslingen und des Max-Planck-Gymnasiums in Nürtingen legte ich dort am 13.10. 1966 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1970/71 nahm ich an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Medizinstudium auf und schloß es am 20.12.1977 mit dem Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom 1.3.1978 bis 30.6.1978 an der Chirurgischen Klinik des Katharinenhospitals in Stuttgart, vom 1.7.1978 bis 31.8.1978 an der Städtischen Frauenklinik in Stuttgart und vom 1.9.1978 bis 28.2.1979 am Zentrum für innere Medizin des Katharinenhospitals der Stadt Stuttgart.